

# Erythromycin derivatives, their preparation, intermediates obtained and their application as medicaments.

Publication number: **EP0487411**

Publication date: 1992-05-27

Inventor: AGOURIDAS CONSTANTIN (FR); BENEDETTI YANNICK (FR); CHANTOT JEAN-FRANCOIS (FR); DENIS ALEXIS (FR); FROMENTIN CLAUDE (FR); LE MARTRET ODILE (FR)

Applicant: ROUSSEL UCLAF (FR)

Classification:

- international: **C07H17/08; C07H17/00**; (IPC1-7): A61K31/70; C07H17/08

- european: C07H17/08F

Application number: EP19910403119 19911120

Priority number(s): FR19900014499 19901121; FR19910006333 19910527; FR19910010728 19910829

## Also published as:

OA9523 (A)  
MA22344 (A1)  
JP4290893 (A)  
**IE914029 (A1)** Attached  
FI915469 (A)  
BR9105062 (A)  
EP0487411 (B1)  
SK281550B (B6)  
RU2100367 (C1)  
PT99569 (B)  
PL169422B (B1)  
PL167448B (B1)  
IE74713 (B1)  
HU218787 (B)  
FI102281B (B)  
CZ290651 (B6)  
CA2055912 (C)

less <<

## Cited documents:

EP0284203  
EP0194833  
EP0119431  
GB1461032  
EP0195960  
more >>

Report a data error here

## Abstract of EP0487411

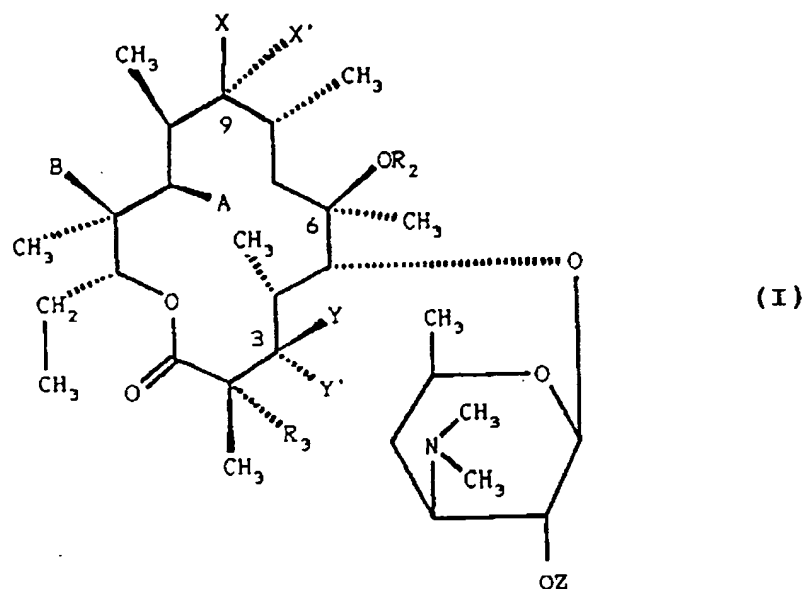
The invention relates to the compounds (I): in which, - either X and X' form C=O or C=NOR with R=H, heterocycle, alkyl, alkenyl, alkynyl, optionally substituted, or X represents a radical R<a>, Rb representing H or hydrocarbon radical or forming a heterocycle with N or a 9-N, 11-O ring with A and X' = H, - Y and Y' have the same meaning as X and X', - B = H, OR4, R4 = H or forms a carbonate or a carbamate with A, - A forms a double bond with C, or - A = OR'4, R'4 = H or forms a carbonate with B R2 = alk or CONH2, CONHCOR11 or CONHSO2R11, R11 = hydrocarbon up to 18 C, R3 = H, alkyl Z = H or carboxylic acid residue, and their salts, their preparation and their application as medicaments.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide



**ABSTRACT**

The invention relates to compounds (I):



in which,

- either X and X' form C=O or C=NOR with R=H, heterocycle, alkyl, alkenyl, alkynyl, optionally substituted,

or X represents an  $\text{N} \begin{matrix} \text{Ra} \\ \text{Rb} \end{matrix}$  radical,

R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> representing H or a hydrocarbonated radical or forming with N a heterocycle, or with A a 9-N, 11-O ring,

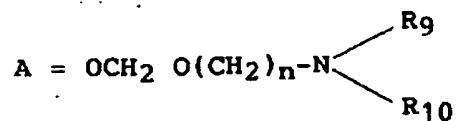
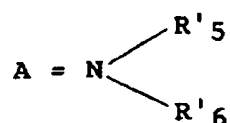
and X' = H,

- Y and Y' have the same meaning as X and X',

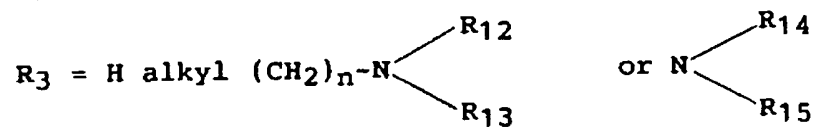
- B = H, OR<sub>4</sub>, R<sub>4</sub> = H or forms with A a carbonate or a carbamate,

- A forms with C a double bond or

- A = OR'<sub>4</sub>, R'<sub>4</sub> = H or forms with B a carbonate

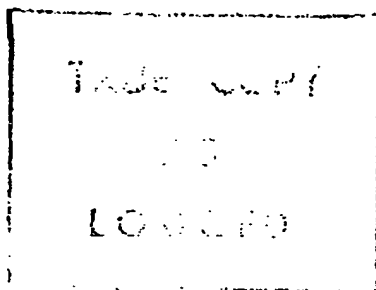


$R_2$  = alk or  $CONH_2$ ,  $CONHCOR_{11}$  or  $CONHSO_2R_{11}$ ,  $R_{11}$  hydrocarbon up to 18 c.



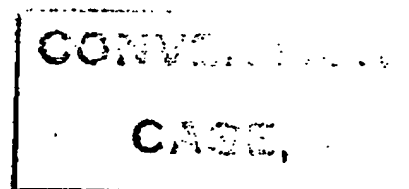
$Z$  = H or carboxylic acid remainder,  
and their salts, their preparation, their use as medicaments.

IE 914029

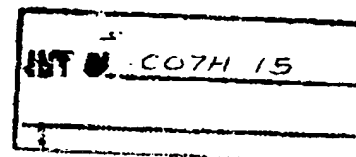
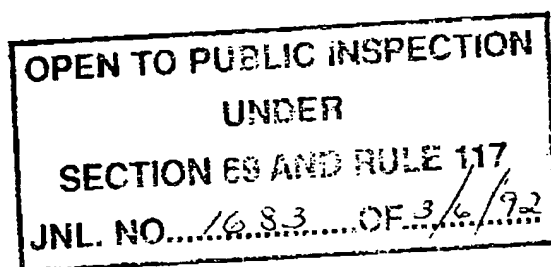


PATENTS ACT 1964

COMPLETE SPECIFICATION



"NEW ERYTHROMYCIN DERIVATIVES, THEIR PREPARATION  
PROCESS, THE NEW INTERMEDIATES OBTAINED AND THEIR  
USE AS MEDICAMENTS"



APP. NO. 4029/91  
FILED NO. 20/11/91

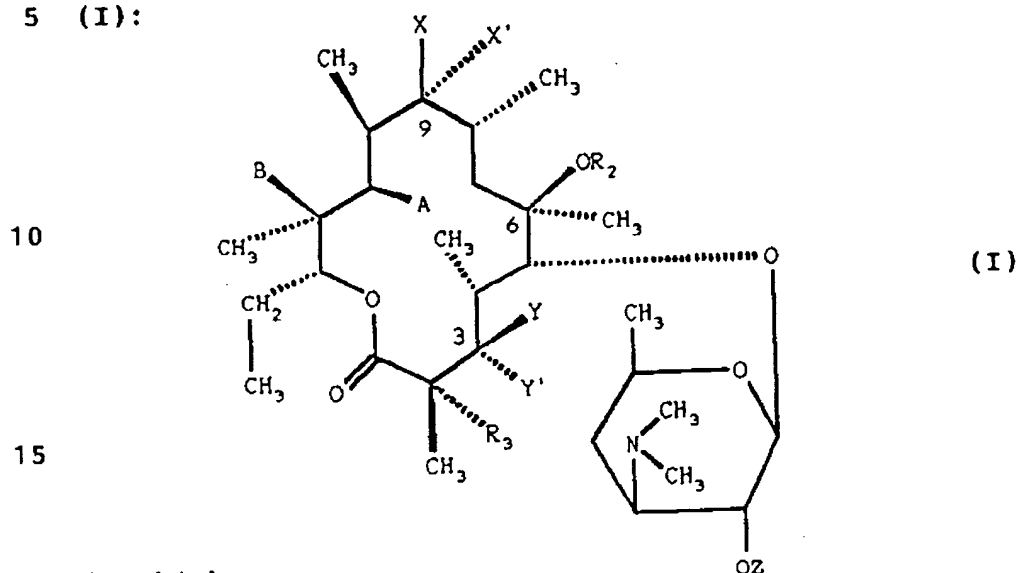
ROUSSEL-UCLAF, a French Body Corporate, of 35, Boulevard des  
Invalides, 75007 Paris, France

New erythromycin derivatives, their preparation process, the new intermediates obtained and their use as medicaments.

The present invention relates to new erythromycin derivatives, their preparation process, the new intermediates obtained and their use as medicaments.

A subject of the invention is the compounds of formula

5 (I):



in which,

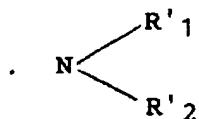
either X and X' form with the carbon atom to which they are  
20 linked a C=O or C=NOR group, in which R represents:

- a hydrogen atom,
- a heterocyclic radical containing at least one nitrogen atom and optionally another heteroatom, mono or bicyclic, saturated or unsaturated, aromatic or non-aromatic containing
- 25 up to 12 links, optionally substituted on the nitrogen atom by an alkyl radical containing up to 4 carbon atoms,
- a linear, branched or cyclic alkyl, alkenyl or alkynyl radical containing up to 18 carbon atoms optionally substituted by one or more groups:

- 30 . hydroxyl,
- . halogen,
- . cyano,
- . nitro,
- . amidinyl,
- 35 . guanidinyl,

- . heterocyclic, as defined previously,
  - . alkyloxy, alkenyloxy or alkynyloxy having at most 6 carbon atoms,
  - . alkylthio, alkenylthio or alkynylthio having at most 6 carbon atoms, the sulphur atom being optionally oxidized into sulphoxide or sulphone,
  - . aryl, aralkyl,
  - . aryloxy, aralkyloxy,
  - . arylthio, aralkylthio, the sulphur atom being optionally oxidized into sulphoxide or sulphone,
- (each of these alkyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, alkylthio, alkenylthio or alkynylthio, aryl, aralkyl, aryloxy, aralkyloxy, arylthio or aralkylthio radical being optionally substituted by one or more of the following groups: hydroxy, alkyloxy, alkylthio having 1 to 6 carbon atoms, alkenylthio, alkynylthio having up to 6 carbon atoms, amino, monoalkyl-amino having up to 6 carbon atoms, dialkylamino having up to 12 carbon atoms, an amidinyl, guanidinyl radical, a heterocyclic radical as defined previously, aryl, aryloxy, arylthio, aralkyl, aralkyloxy and aralkylthio radicals also being optionally substituted by the following radicals: methyl, ethyl, propyl, carbamoyl, aminomethyl, dimethylaminomethyl, aminoethyl, dimethylaminoethyl, carboxyl, methyloxycarbonyl, ethyloxycarbonyl)

25



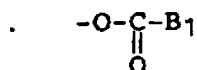
in which:

- either R'<sub>1</sub> and R'<sub>2</sub>, identical or different, represent a hydrogen atom, a linear, branched or cyclic alkyl, alkenyl or alkynyl radical, containing up to 18 carbon atoms, an aryl or aralkyl radical, each of these R'<sub>1</sub> and R'<sub>2</sub> radicals being optionally substituted by one or more of the following radicals: hydroxy, alkyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, alkylthio, alkenylthio or alkynylthio containing up to 8 carbon atoms, amino, monoalkylamino containing up to 4 carbon atoms, dialkylamino containing up to 8 carbon atoms, cyano, free, esterified or salified carboxyl, acyl or carbamoyl,

containing up to 8 carbon atoms, by an  $\text{Si(alk)}_3$  or  $\text{Si(Oalk)}_3$  radical in which alk represents an alkyl radical containing up to 4 carbon atoms, by a heterocyclic radical as defined previously,

- 5 or  $\text{R}'_1$  and  $\text{R}'_2$  form with the nitrogen atom to which they are linked a mono or bicyclic heterocycle radical optionally containing another heteroatom, saturated or unsaturated, aromatic or non-aromatic, containing up to 12 links;  
 . a quaternary ammonium group,

- 10 . 1,2-epoxyethyl or 2,2-dimethyl-1,2-epoxyethyl or a radical resulting from the opening of this group by a nucleophile reagent,



- 15 in which  $\text{B}_1$  represents either an alkyl or alkyloxy radical having at most 6 carbon atoms, or an aryl, aralkyl, aryloxy or aralkyloxy radical,

. free or protected formyl, free, esterified or salified carboxyl, thiocyanate, acyl or carbamoyl,

- 20 .  $(\text{CH}_2)_n\text{R}'$ ,  $\text{R}'$  representing the remainder of an amino acid, and  $n$  representing an integer comprised between 0 and 6,

or  $\text{X}$  represents an N  $\begin{array}{l} \nearrow \text{R}_a \\ \searrow \text{R}_b \end{array}$  radical

- 25 -  $\text{R}_a$  and  $\text{R}_b$ , identical or different from each other, representing a hydrogen atom or a hydrocarbonated radical containing up to 18 carbon atoms, optionally containing one or more heteroatoms, optionally substituted by one or more functional groups, or by a heterocyclic radical containing at  
 30 least one nitrogen atom and optionally another heteroatom chosen from oxygen, sulphur and nitrogen, mono or bicyclic, saturated or unsaturated, aromatic or non-aromatic containing up to 12 links, optionally substituted on the nitrogen atom by an alkyl radical containing up to 4 carbon atoms,  
 35 -  $\text{R}_a$  and  $\text{R}_b$  optionally being able to form with the nitrogen atom to which they are linked a heterocycle radical, containing at least one nitrogen atom and optionally another heteroatom chosen from oxygen, sulphur and nitrogen, mono or



bicyclic, saturated or unsaturated, aromatic or non-aromatic, containing up to 12 links,

-  $R_a$  and  $R_b$  being able to form with radical A a 9-N 11-0 ring,

5 and X' represents a hydrogen atom,

Y and Y', identical or different from X and X', have the meaning of X and X'

B represents a hydrogen atom or an  $OR_4$  radical,  $R_4$  representing a hydrogen atom, or forms with A a carbonate or

10 carbamate radical,

A forms with the carbon which carries it and the carbon in position 10, a bond double,

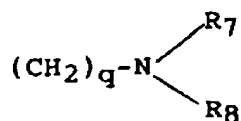
or A represents an  $OR'_4$  radical,  $R'_4$  representing a hydrogen atom, or forms with B a carbonate radical,

15 or A represents an  $NR'_5$  radical,



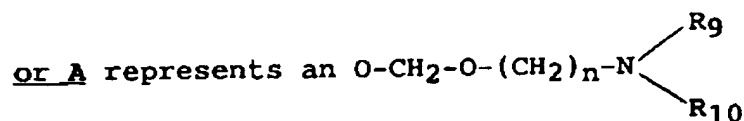
$R'_5$  representing a C=O group forming with B a carbamate group,  $R'_6$  representing a hydrogen atom or an alkyl, aralkyl or alkyloxy radical having up to 12 carbon atoms or a group:

20



$R_7$  and  $R_8$ , identical or different, representing a hydrogen atom or an alkyl or aralkyl radical, containing up to 18

25 carbon atoms, or forming with the nitrogen atom a heterocycle as defined previously,  $q$  representing an integer comprised between 1 and 6,

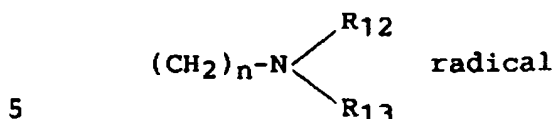


30

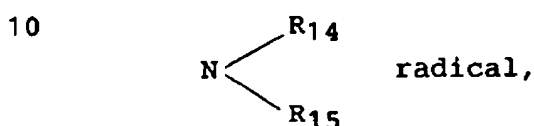
$R_9$  and  $R_{10}$  representing a hydrogen atom or an alkyl radical containing up to 8 carbon atoms, or forming with the nitrogen atom a heterocycle as defined previously,  $n$  representing an integer comprised between 1 and 6,

35  $R_2$  represents an alkyl radical containing up to 8 carbon atoms, or a  $CONH_2$  or  $CONHCOR_{11}$  or  $CONHSO_2R_{11}$  in which  $R_{11}$  represents a hydrocarbonated radical containing up to 18 carbon atoms comprising optionally one or more heteroatoms,

R<sub>3</sub> in alpha or beta position represents a hydrogen atom or an alkyl radical, containing up to 8 carbon atoms or a



in which R<sub>12</sub> and R<sub>13</sub> represent a hydrogen atom, an alkyl radical containing up to 8 carbon atoms or form with the nitrogen atom a heterocycle as defined previously, n representing an integer comprised between 1 and 6 or an



R<sub>14</sub> and R<sub>15</sub>, identical or different, representing a hydrogen atom or an alkyl radical containing up to 8 carbon atoms or a  
15 heteroatom or an alkyl or alkyloxy radical containing up to 8 carbon atoms,

Z represents a hydrogen atom or the remainder of a carboxylic acid containing up to 18 carbon atoms, the oximes that can be represented by X and X' or Y and Y' can be of syn or anti  
20 configuration, as well as the addition salts with acids of the compounds of formula (I).

As an example of the addition salts of the present derivatives with mineral or organic acids, there can be mentioned the salts formed with the following acids: acetic,  
25 propionic, trifluoroacetic, maleic, tartaric, methanesulphonic, benzenesulphonic, p-toluenesulphonic, hydrochloric, hydrobromic, hydroiodic, sulphuric, phosphoric and especially stearic, ethylsuccinic or laurylsulphuric.

In the definition of the products of the invention:  
30 -the heterocyclic radical is preferably one of the following radicals: pyrrolyl, pyrrolidinyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidyl, piperidinyl, piperazinyl, quinuclidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, morpholinyl, indolyl, imidazolyl, benzimidazolyl, triazolyl, thiazolyl, azetidyl, aziridinyl. There can of  
35 course be preferably cited the heterocyclic radicals mentioned hereafter in the experimental part,  
- the alkyl, alkenyl or alkynyl radical is preferably one of the following radicals: methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-

- butyl, isobutyl, terbutyl, decyl or dodecyl, vinyl, allyl, ethynyl, propynyl, cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl,
- the halogen is preferably fluorine, chlorine or bromine,
  - the aryl radical is preferably the phenyl radical,
- 5 - the aralkyl radical is preferably a  $(C_6H_5)-(CH_2)_a$  radical, a being an integer comprised between 1 and 6, for example the number 1, 2, 3 or 4, or a naphthyl radical,
- the alkyloxy radical is preferably one of the following radicals: methoxy, ethoxy, propyloxy, isopropyloxy, n-
- 10 butyloxy, isobutyloxy, tert-butyloxy, n-pentyloxy, isopentyloxy, sec-pentyloxy, tert-pentyloxy, neopentyloxy, n-hexyloxy, sec-hexyloxy, or tert-hexyloxy.
- the corresponding alkylthio radical can be used by taking the same values and replacing the oxygen atom by a sulphur-
- 15 atom, for example: methylthio, ethylthio ....

Furthermore, the sulphur atom can be oxidized, for example: methylsulphinyl, methylsulphonyl ....

- the alkenyloxy radical is preferably one of the following radicals: vinyloxy, 1-propenyloxy, allyloxy, 1-butenyloxy, 2-
- 20 butenyloxy, 3-butenyloxy, 2-methyl-1-butenyloxy, pentenyloxy, hexenyloxy, 3-methyl-2-butenyloxy,
- the corresponding alkenylthio radical can be used by taking the same values and replacing the oxygen by an optionally oxidized sulphur,
- 25 - the alkynyloxy radical is preferably an ethynyloxy, propargyloxy, propynyloxy, butynyloxy, pentynyloxy, orhexynyloxy radical,
- the corresponding alkynylthio radical can be used by taking the same values and replacing the oxygen by an optionally
- 30 oxidized sulphur,
- the aryloxy radical is preferably one of the following radicals: phenyloxy, thienyloxy, furyloxy, thiazolyloxy, thiadiazolyloxy, oxazolyloxy, tetrazolyloxy, pyrrolyloxy, imidazolyloxy, pyrazolyloxy, isothiazolyloxy, isoxazolyloxy,
- 35 triazolyloxy, thiatriazolyloxy, pyridyloxy, as well as the following condensed groups:
- benzothienyloxy, benzofuryloxy, indolyloxy, benzimidazolyl-oxy,

- the corresponding optionally oxidized arylthio groups can of course be used, for example: phenylthio, phenylsulphonyl, phenylsulphinyl ....
- the aralkyloxy radical is preferably one of the following radicals: benzyloxy, phenylethyloxy, phenylpropyloxy, thienylmethyloxy, thienylethyloxy, thienylpropyloxy, furfuryloxy, furylethyloxy, furylpropyloxy, thiazolylmethyloxy, thiazolylethyloxy, tetrazolylmethyloxy, thiadiazolylmethyloxy, thiadiazolylethyloxy,
- 10 - The corresponding optionally oxidized aralkylthio groups can of course be used.

Among the protected formyl groups, there can be mentioned more especially the acetal-type radicals. The following radicals are preferred: 1,3-dioxolan-2-yl, dimethoxymethyl, diethoxymethyl.

As esterified carboxyl radicals, there can be mentioned alkoxycarbonyl radicals having at most 7 carbon atoms such as methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propyloxycarbonyl, isopropyloxycarbonyl, butyloxycarbonyl.

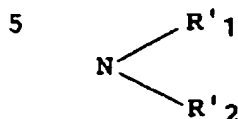
20 The following radicals can also be mentioned: alkyloxyalkyloxycarbonyl such as methoxymethoxycarbonyl, isopropyloxymethoxycarbonyl, alkylthiomethoxycarbonyl such as methylthiomethoxycarbonyl, isopropylthiomethoxycarbonyl, acyloxyalkyloxycarbonyl such as pivaloyloxymethoxycarbonyl, acetoxylethoxycarbonyl.

Among the salts formed with the carboxyl group, there can be mentioned sodium, potassium, lithium, calcium, magnesium, and ammonium salts or the salts formed with amino organic bases such as trimethylamine, diethylamine, triethylamine, tris(hydroxymethyl) aminomethane.

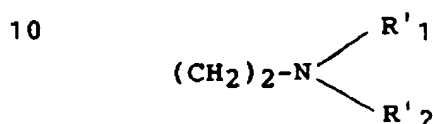
30 Among the acyl radicals, there can be mentioned in particular the following radicals: acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, n-valeryl, isovaleryl, tert-valeryl and pivalyl.

35 A more particular subject of the invention is the compounds of formula (I) in which X and X' form with the carbon atom to which they are linked a C=NOR group, R keeping the same meaning as previously.

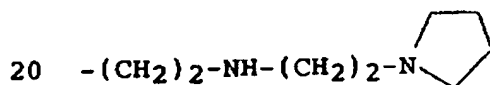
Among these compounds, in particular the subject of the invention is the compounds of formula (I) in which R represents an alkyl radical containing up to 6 carbon atoms substituted by a radical



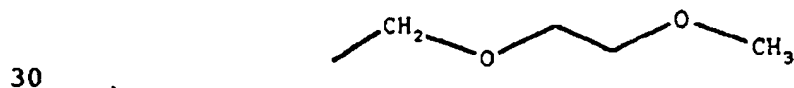
R'1 and R'2 keeping the same meaning as previously, for example those in which the R radical is a radical



R'1 and R'2 representing an alkyl radical, containing up to 4 carbon atoms and quite especially a (CH2)2-N(CH3)2 radical, or R'1 represents a hydrogen atom and R'2 represents an alkyl radical containing up to 4 carbon atoms substituted by a heterocycle radical containing at least one nitrogen atom, and quite especially a radical



Among the preferred compounds of the invention, there can also be mentioned the compounds in which R represents an alkyl radical containing up to 6 carbon atoms, substituted by an alkyloxy radical containing up to 6 carbon atoms optionally substituted by a methoxy radical, for example those in which R represents a radical:

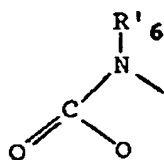


Among the preferred compounds of the invention, there can also be mentioned the compounds in which R represents a heterocycle containing at least one nitrogen atom and notably a 3-piperidinyl radical.

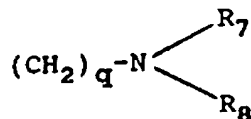
Also a particular subject of the invention is the compounds of formula (I) in which X and X' form with the carbon atom to which they are linked a C=O group.

Among the preferred compounds of the invention, there can be mentioned:

- the compounds of formula (I) in which X and X' and Y and Y' together form a C=O group,
- 5 - the compounds of formula (I) in which Y and Y' together form a C=NOR group, R keeping its previous meaning and notably a benzyl radical,
- the compounds of formula (I) in which  $R_2$  represents an alkyl radical containing 1 to 4 carbon atoms, for example a radical
- 10 methyl,
- the compounds of formula (I) in which  $R_3$  represents a hydrogen atom, (alpha or beta),
- the compounds of formula (I) in which A represents an OH radical,
- 15 - the compounds of formula (I) in which B represents an OH radical,
- the compounds of formula (I) in which A and B form a cyclic 11,12-carbonate group,
- the compounds of formula (I) in which A and B form a
- 20 radical



- 25  $\text{R}'_6$  representing a hydrogen atom or an alkyl, aralkyl or alkyloxy radical having up to 12 carbon atoms or a group



- 30  $\text{R}_7$  and  $\text{R}_8$ , identical or different, representing a hydrogen atom or an alkyl or aralkyl radical, containing up to 18 carbon atoms, or forming with the nitrogen atom a heterocycle as defined previously, and q represents an integer comprised between 1 and 6.

- 35 Among these compounds, there can be mentioned more particularly the compounds in which  $\text{R}'_6$  represents an aralkyl radical comprising up to 12 carbon atoms, for example a  $(\text{CH}_2)_4\text{C}_6\text{H}_5$  radical.

Among the preferred compounds of the invention, there can be mentioned:

- the compounds of formula (I) in which Z represents a hydrogen atom.

5        Among the preferred compounds of the invention, there can be mentioned the compounds described in the experimental part and particularly the products of Examples 1, 2, 3, 7, 10, 13, 36 and 37.

10        The products of general formula (I) possess a very good antibiotic activity on gram ⊕ bacteria such as staphylococci, streptococci, pneumococci.

15        The compounds of the invention can therefore be used as medicaments in the treatment of sensitive germ infections and, notably, in that of staphylococchia, such as staphylococcic septicemias, malignant staphylococchia of the face or skin, pyodermatitis, septic or suppurating sores, boils, anthrax, phlegmon, erysipelas and acne, staphylococchia such as primary or post-influenzal acute angina, bronchopneumonia, pulmonary suppurations, streptococchia such as acute angina, otitis, sinusitis, scarlet fever, pneumococchia such as pneumonia, bronchitis; the brucellosis, diphtheria, gonococcal infections. The products of the present invention are also active against infections due to germs such as Haemophilus influenzae, Rickettsias, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia, Legionella, Ureaplasma, Toxoplasma.

25        Therefore a subject of the present invention is also, as medicaments and notably antibiotic medicaments, the products of formula (I) as defined above, as well as their addition salts with pharmaceutically acceptable mineral or organic acids.

30        A more particular subject of the invention is, as medicaments, notably antibiotic medicaments, the preferred products of formula (I) defined previously namely the products of Examples 1, 2, 3, 7, 10, 13, 36 and 37 as well as their pharmaceutically acceptable salts.

35        Also a subject of the invention is pharmaceutical compositions containing as active ingredient at least one of the medicaments defined above.

These compositions can be administered by buccal, rectal or parenteral route or local route as a topical application on the skin and the mucous membranes, but the preferred administration route is the buccal route.

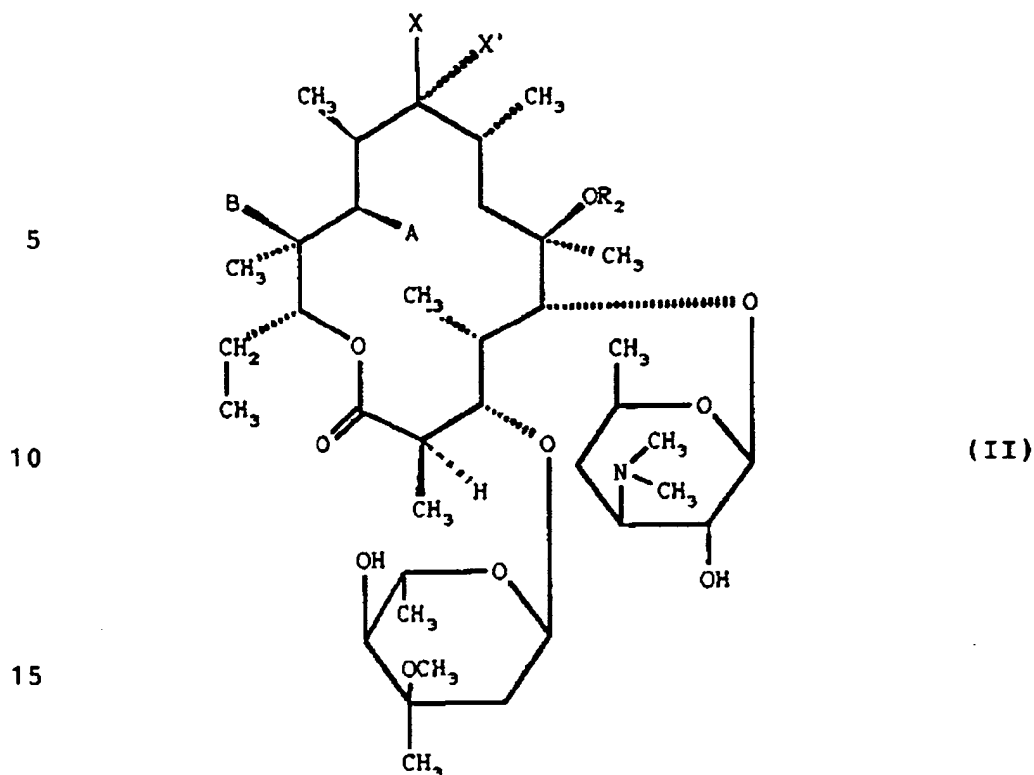
5        They can be solid or liquid and can be presented in the pharmaceutical forms commonly used in human medicine, such as for example, plain or sugar-coated tablets, capsules, granules, suppositories, injectable preparations, ointments, creams, gels; they are prepared according to the usual  
10 methods. The active ingredient or ingredients can be incorporated with the excipients usually employed in these pharmaceutical compositions, such as talc, gum arabic, lactose, starch, magnesium stearate, cocoa butter, aqueous or non-aqueous vehicles, fatty substances of animal or vegetable  
15 origin, paraffin derivatives, glycols, various wetting, dispersing or emulsifying agents, and preservatives.

These compositions can also be presented in the form of a powder intended to be dissolved extemporaneously in an appropriate vehicle, for example apyrogenic sterile water.

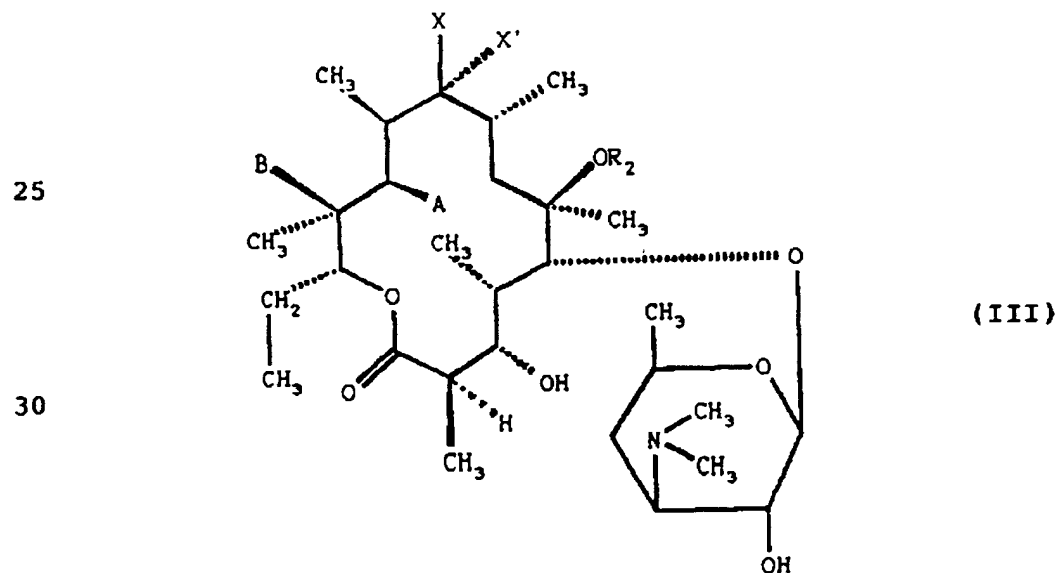
20        The dose administered is variable according to the affection treated, the patient in question, the administration route and the product considered. It can be, for example, comprised between 50 mg and 300 mg per day by oral route, in an adult, with the product described in  
25 Example 1.

Also a subject of the invention is a preparation process for compounds of formula (I) as defined previously, characterized in that a compound of formula (II):

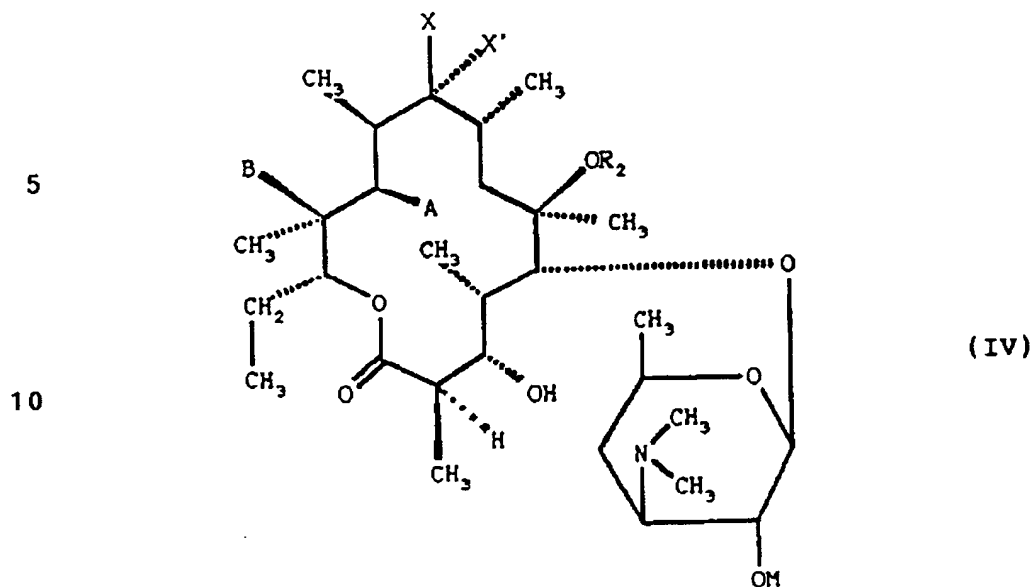




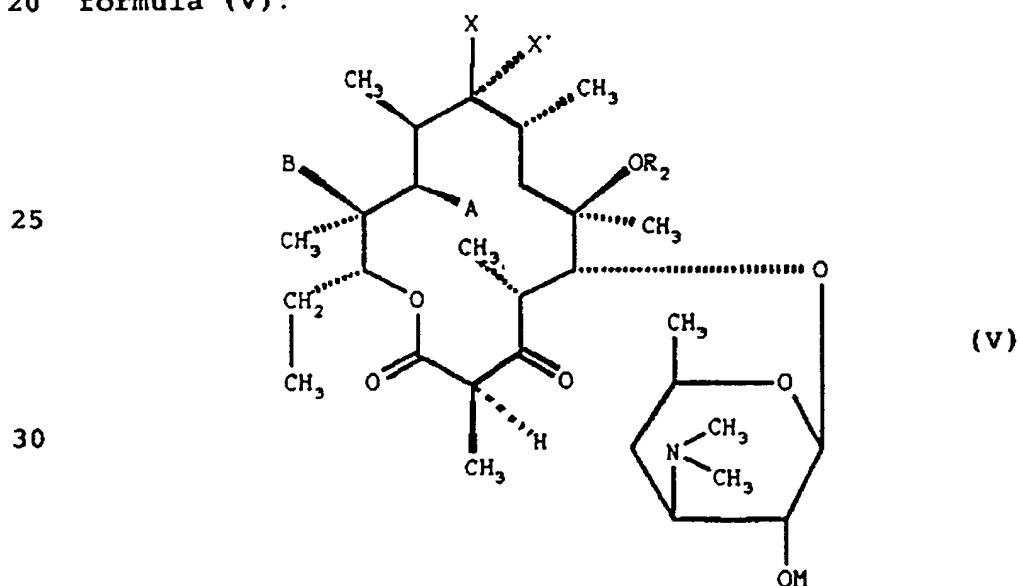
in which X, X', B and A keep their previous meaning, is  
 subjected to the action of an acid in an aqueous medium in  
 20 order to obtain the compound of formula (III):



35 which is subjected to the action of a blocking agent of the  
 hydroxyl function in position 2', in order to obtain a  
 compound of formula (IV):

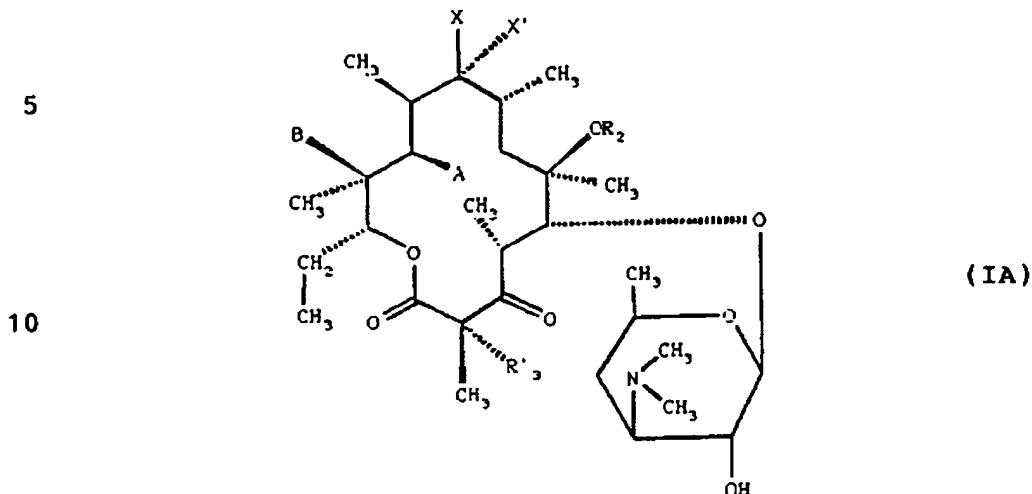


in which OM represents a blocked hydroxyl group, and the other substituents keep their previous meaning, which is subjected to the action of an oxidizing agent of the hydroxyl function in position 3, in order to obtain the compound of formula (V):



35 which is subjected, if desired, to the action of a reagent capable of introducing the  $R'_3$  radical,  $R'_3$  having the same value as  $R_3$  with the exception of hydrogen, then either if appropriate to the action of a releasing agent of the

hydroxyl function in position 2' in order to obtain the compound of formula (IA):



15 that is a compound of formula (I) in which Y and Y' form with the carbon atom to which they are linked a ketone function, then if desired, this compound of formula (IA) is subjected to the action of an oximation agent of the ketone or beta-keto ester in order to obtain the desired compound of formula

20 (I), then if desired the compound obtained is subjected to the action of an esterification agent of the hydroxyl in position 2', or first to the action of an oximation agent of the ketone or beta-keto ester function, and then if appropriate to the action of a releasing agent of the

25 hydroxyl function in position 2' in order to obtain the desired compound of formula (I) then if desired the compound of formula (I) thus obtained is subjected to the action of an acid in order to form the salt.

In a preferred embodiment of the process of the invention:

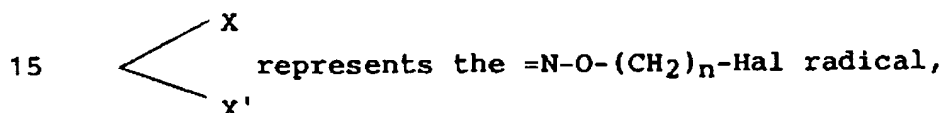
- 30
- the hydrolysis of the cladinoside is carried out using aqueous hydrochloric acid or in methanol,
  - the blocking of the hydroxyl in position 2' is carried out using an acid or a functional acid derivative for example an acid anhydride, an acid halide, or silicon derivatives;

35

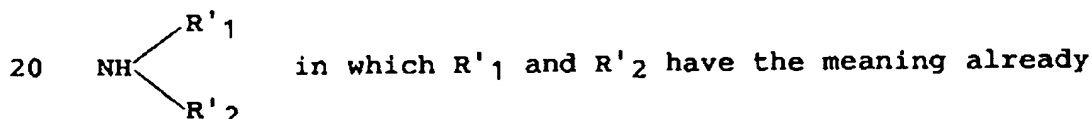
  - according to the blocking agent used, the products of formula (V) can constitute or not the products of formula (I),
  - the introduction of the R'<sub>3</sub> radical is carried out by

methods known to a man skilled in the art for example by a halide,

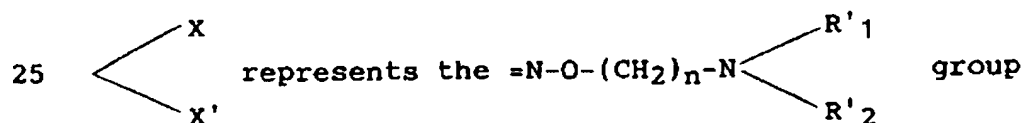
- the release of the hydroxyl function in position 2' is carried out by methanolysis,
- 5 - the oxidation of the hydroxyl in position 3 is carried out using either chromic anhydride in diluted sulphuric acid according to the Jones oxidation reaction, or diimides in the presence of dimethylsulphoxide (DMSO),
- the oximation of the ketone function can be effected in a single stage using an  $\text{RONH}_2$  hydroxylamine carrying the desired substituent R or using an  $\text{H}_2\text{N-O-(CH}_2)_n\text{-Hal}$  hydroxylamine in order to obtain a compound of formula (I) in which



which is subjected if desired to the action of an amine of formula



indicated, in order to obtain a compound of formula (I) in which



which, if appropriate, is converted using for example an alkylation, acylation, or reduction agent in order to obtain the desired compound of formula (I),

- 30 - the esterification in position 2' is carried out according to standard processes,
- the salification is carried out using acids according to standard processes.

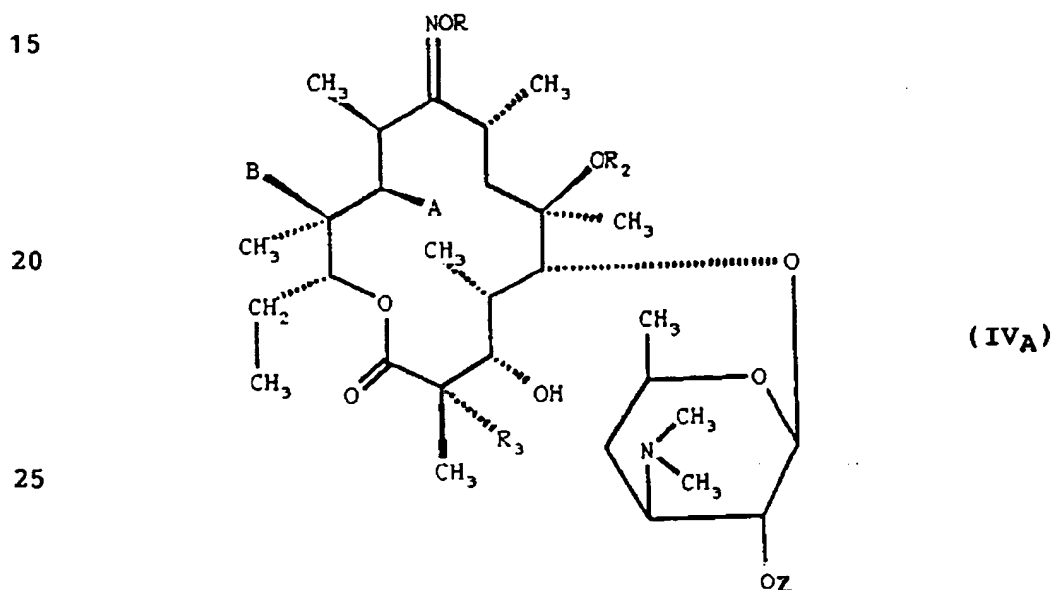
The compounds of formula (II) used as starting products  
35 are prepared from known products described in European Patents 0216169, 41355 and 0180415 using the processes described hereafter in the experimental part.

The 6-O-methyl erythromycin oxime is described for

example in EP 0180415.

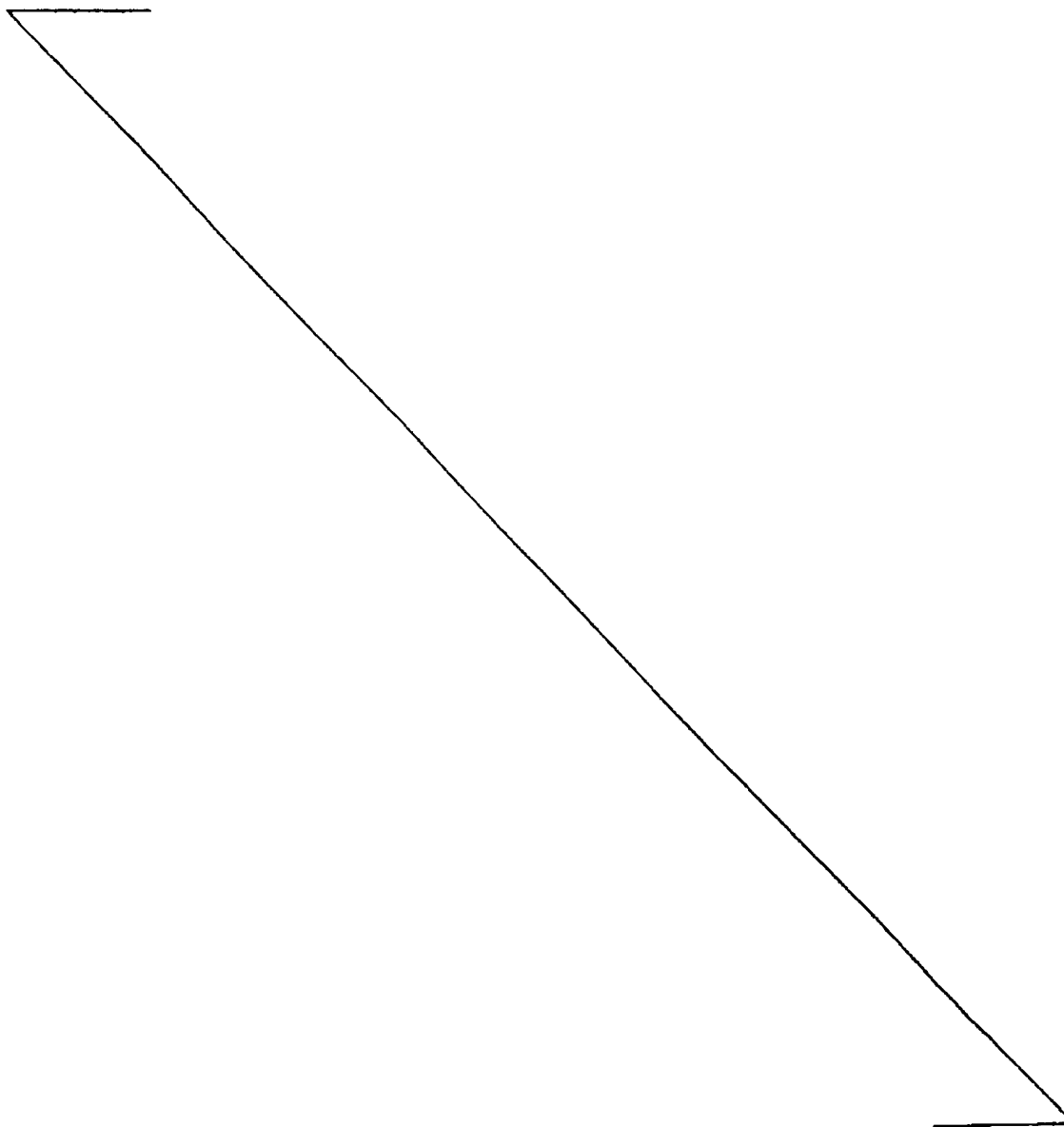
Also a subject of the invention is a variant of the preceding process where the different stages are carried out in a different order.

Moreover the invention has a variant of the process described previously for preparing products of formula (I) in which X and X' form a C=NOR group, characterized in that the product of formula (IV<sub>A</sub>) used in which X and X' represent the C=N-OR group is prepared from the corresponding ketone of formula (II) by the action of NH<sub>2</sub>OR in an acid medium, in order to obtain according to the pH of the reaction, the corresponding product of formula (IV<sub>A</sub>) saturated or unsaturated in position 10(11):



ponding compound of formula (I), in which X and X' form a C=NOR group and Z represents a hydrogen atom then, if appropriate, the compound is esterified or salified.

The intermediate products obtained during the  
5 implementation of the process of the invention and the product of formula (II) are new and are in themselves a subject of the present invention.



The following examples illustrate the invention without however limiting it.

**EXAMPLE 1:** 9-[O-[2-(dimethylamino)-ethyl]-oxime] of 3-de  
[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo-  
5 hexopyranosyl)-oxy]-6-O-methyl-3-oxo erythromycin

**STAGE A:** 9-[O-[2-(dimethylamino)-ethyl]-oxime] of 3-O-de (2,6-  
dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-6-O-  
methyl erythromycin

100 mg of the product obtained in Preparation 1 and 0.3  
10 cm<sup>3</sup> of a solution of hydrochloric acid at 22°C are put in  
suspension in 3 cm<sup>3</sup> of water, the whole is maintained under  
agitation for 3 hours at ambient temperature.

The solution is brought to a basic pH by adding a few  
drops of 20% ammonium hydroxide, 2 cm<sup>3</sup> of a saturated solution  
15 of sodium chloride is added, extraction takes place with ethyl  
acetate and chloroform. After drying, the solvents are  
evaporated off.

The residue is chromatographed on silica eluting first  
with pure ethyl acetate, then with an ethyl acetate-  
20 triethylamine (98/2) mixture. Thus 50 mg of desired product is  
obtained.

#### ANALYSES

IR : (Nujol on Nicolet)

CO : 1733 cm<sup>-1</sup>

25 MS (FAB)

(M + H)<sup>+</sup> = 676<sup>+</sup>

**STAGE B:** 2'-O-acetyl 9-[O-[2-(dimethylamino)-ethyl]-oxime] of  
3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo-  
hexopyranosyl)]-6-O-methyl-3-oxo erythromycin

30 150 mg of the product prepared in the preceding stage,  
38 mg of potassium carbonate and 33 microlitres of acetic  
anhydride are put in suspension in 2 cm<sup>3</sup> of acetone. The  
suspension thus obtained is agitated for 20 hours.

1 cm<sup>3</sup> of ice is added, followed by agitation for 5  
35 minutes and saturation with sodium chloride. 1 cm<sup>3</sup> of water  
is added, followed by extraction with ethyl acetate, drying on  
magnesium sulphate and the solvents are evaporated off.  
110 mg of crude product is obtained which is chromatographed

on silica, eluting with an ethyl acetate-triethylamine mixture (96/4). 110 mg of desired product is isolated.

#### ANALYSES

MS (FAB)

5 (M + H)<sup>+</sup> = 718<sup>+</sup>

STAGE C: 9-[O-[2-(dimethylamino)-ethyl]-oxime] of 3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-oxy]-6-O-methyl-3-oxo erythromycin

Stage C1: Oxidation

10 110 mg of the product prepared in the preceding stage, 0.21 cm<sup>3</sup> of dimethylsulphoxide and 165 mg of 1-[3-(dimethylamino)-propyl]-3-ethyl-carbodiimide hydrochloride (EDAC) are put in solution in 2 cm<sup>3</sup> of methylene chloride under an argon atmosphere. The solution is maintained under  
15 agitation for 20 minutes and 165 mg of pyridinium trifluoroacetate is added. After 2 hours 70 microlitres of dimethylsulphoxide and 55 mg of EDAC are added. Agitation takes place for 20 minutes and 55 mg of pyridinium trifluoroacetate is added.

20 2 cm<sup>3</sup> of water is added to the solution obtained, agitation takes place for 10 minutes, the solution is taken up in methylene chloride, washed with water, dried on magnesium sulphate and the solvents are evaporated off. 240 mg of crude product is obtained which is chromatographed  
25 on silica eluting with a mixture of ethyl acetate and triethylamine (95/5). 85 mg of desired product is obtained.  
Stage C2: Releasing the hydroxyl in position 2'

85 mg of the product obtained previously is put in solution in 3 cm<sup>3</sup> methanol. Agitation takes place for 24  
30 hours. The solvent is evaporated under reduced pressure. A product is obtained which is purified by chromatography eluting with a mixture of ethyl acetate-triethylamine (95/5). 75 mg of desired product is obtained.

#### ANALYSES

35 IR : (CHCl<sub>3</sub> on Nicolet)

OH : 3606, 3510, 3415 cm<sup>-1</sup>

C=O: 1744, 1714 cm<sup>-1</sup>

UV : max 287 nm  $\epsilon$  = 10900



MS: (FD)

$M^+ = 673^+$

NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,  $\delta$  ppm)

3.86 (H<sub>2</sub>), 3.12 (H<sub>4</sub>), 4.31 (H<sub>5</sub>), 1.39 (CH<sub>3</sub> in position 6),  
 5 2.74 (OCH<sub>3</sub> in position 6), 3.56 (H<sub>8</sub>), 2.5-2.65 (H<sub>10</sub>, CH<sub>2</sub>-N),  
 3.89 (H<sub>11</sub>), 1.22 (12-CH<sub>3</sub>), 5.17 (H<sub>13</sub>), 0.86 (H<sub>15</sub>), 4.09 (O-  
 CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.27 (CH<sub>3</sub>-N), 0.97-1.16-1.26-1.3-1.32 (CH<sub>3</sub>), 4.31  
 (H'<sub>1</sub>), 3.19 (H'<sub>2</sub>), 2.5 (H'<sub>3</sub>), 3.64 (H'<sub>5</sub>).  
 $[\alpha]_D = +4^\circ$  (c = 0.5% CHCl<sub>3</sub>).

10 PREPARATION 1: 9-[O-[2-(dimethylamino)-ethyl]-oxime] of 6-O-methyl erythromycin

160 mg of chloro-2-N,N-dimethylamine hydrochloride is put in solution in 1.5 cm<sup>3</sup> of dimethylsulphoxide under a nitrogen atmosphere. 60 mg of sodium hydride at 50% in oil  
 15 is added. Agitation takes place for 30 minutes under a nitrogen atmosphere and 380 mg of 6-O-methyl erythromycin 9-oxime, 0.5 cm<sup>3</sup> of tetrahydrofuran and 30 mg of sodium hydride are added. The solution thus obtained is kept for 4 hours under a nitrogen atmosphere.

20 A few drops of a saturated solution of ammonium chloride are added. 20 cm<sup>3</sup> of ethyl acetate is added, followed by washing with a saturated aqueous solution of sodium acid carbonate, then with a saturated aqueous solution of sodium chloride. After drying on magnesium sulphate, the solvents  
 25 are evaporated off. A residue is obtained which is chromatographed on silica eluting with a mixture of chloroform, methanol, ammonium hydroxide 97/7/0.5. 200 mg of desired product is obtained.

$[\alpha]_D = -99^\circ$  (c = 1%, chloroform).

30 IR Spectrum: (CHCl<sub>3</sub>)

OH : 3600 cm<sup>-1</sup>

C=O: 1728 cm<sup>-1</sup>

C=N: 1626 cm<sup>-1</sup>

Mass spectrum: (FAB)

35 (M + H)<sup>+</sup> = 834<sup>+</sup>

EXAMPLE 2: 9-[O-[(2-methoxy ethoxy)-methyl]-oxime] of 3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-oxy]-6-O-methyl-3-oxo erythromycin

STAGE A: 9-[O-[(2-methoxy-ethoxy)-methyl]-oxime] of 3-O-de(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-6-O-methyl erythromycin

By operating as in Example 1, Stage A starting with 1.7 g of the product obtained in Preparation 2, 1.25 g of desired product is obtained.

$[\alpha]_D = -28^\circ \pm 1.5^\circ$  ( $c = 0.95\%$   $\text{CHCl}_3$ ).

IR Spectrum: ( $\text{CHCl}_3$  on Nicolet)

OH :  $3420 \text{ cm}^{-1}$

10 C=O:  $1725 \text{ cm}^{-1}$

C=N:  $1636 \text{ cm}^{-1}$

Mass spectrum : (FAB)

$(M + H)^+ = 693^+$

STAGE B: 9-[O-[(2-methoxy-ethoxy)-methyl]-oxime] of 2'-O-acetyl-3-de(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-6-O-methyl erythromycin

By operating as in Example 1 Stage B, starting with 346 mg of the product obtained in Stage A, 351 mg of desired product is obtained.

#### 20 ANALYSES

IR : ( $\text{CHCl}_3$  on Nicolet)

OH :  $3620, 3600 \text{ cm}^{-1}$

C=O:  $1730 \text{ cm}^{-1}$

MS : (FAB)

25  $(M + H)^+ = 735^+$

$[\alpha]_D = -52.5^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 1\%$   $\text{CHCl}_3$ )

STAGE C: 9-[O-[(2-methoxy-ethoxy)-methyl]-oxime] of 2'-O-acetyl-3-de(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-oxy]-6-O-methyl-3-oxo erythromycin

30 4 g of the product prepared in Stage B and  $2.71 \text{ cm}^3$  of Jones reagent are put into solution in  $100 \text{ cm}^3$  of acetone. The reaction mixture is agitated for 1 hour at  $0^\circ\text{C}$ .

10  $\text{cm}^3$  of 1-propanol is added and agitation is continued at  $0^\circ\text{C}$  for 20 minutes. The acetone is evaporated off under reduced pressure. The residue is taken up in  $50 \text{ cm}^3$  of methylene chloride and  $20 \text{ cm}^3$  of water. The whole is taken to pH 8 with potassium carbonate. Extraction takes place with methylene chloride, followed by washing with water,

drying on magnesium sulphate, filtering then evaporating to dryness under reduced pressure. 4.5 g of product is obtained which is chromatographed on silica (eluant: ethyl acetate - triethylamine 98-2), 2.45 g of desired product is obtained.

5 IR Spectrum: (CHCl<sub>3</sub> on Nicolet)

C=N: 1630 cm<sup>-1</sup>

C=O: 1742, 1716 cm<sup>-1</sup>

OH : 3510, 3410 cm<sup>-1</sup>

10 STAGE D: 9-[O-[(2-methoxy ethoxy)-methyl]-oxime] of 3-de[ (2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-oxy]-6-O-methyl-3-oxo erythromycin

By operating as in Stage C2 of Example 1, starting with 300 mg of the product obtained in Stage C above, 0.27 g of desired product is obtained.

15 ANALYSES

IR : (CHCl<sub>3</sub> on Nicolet)

OH : 3430, 3505 cm<sup>-1</sup>

C=O: 1744, 1714 cm<sup>-1</sup>

NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)

20 0.86 ppm (ethyl CH<sub>3</sub>), 1.00-1.17 ppm 1.26-1.30-1.32 ppm (CH<sub>3</sub> non attributed), 1.23 ppm (CH<sub>3</sub> in position 12), 1.38 ppm (CH<sub>3</sub> in position 6), 2.37 ppm (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.61 ppm (H<sub>10</sub> and H<sub>3'</sub>), 2.73 ppm (OCH<sub>3</sub> in position 6), 3.13 ppm (H<sub>4</sub>), 3.26 ppm (H<sub>2'</sub>), 3.38 ppm (OCH<sub>3</sub> of MEM), 3.53 ppm, 3.76 ppm (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O of MEM),  
25 3.59 ppm (H<sub>5'</sub>), 3.70 ppm (H<sub>8</sub>), 3.86 ppm (H<sub>2</sub>), 3.91 ppm (H<sub>11</sub>), 4.33 ppm (H<sub>1'</sub> and H<sub>5</sub>), 5.14 ppm (OCH<sub>2</sub>O), 5.18 ppm (H<sub>13</sub>).

MS: molecular peak (M<sup>+</sup>): 690<sup>+</sup>

PREPARATION 2: 9-[O-[(2-methoxy-ethoxy)-methyl]-oxime] of 6-O-methyl erythromycin

30 1.35 g of sodium methylate is added at +5°C to a solution of 15.2 g de 6-O-methyl erythromycine 9-oxime in 80 cm<sup>3</sup> of tetrahydrofuran, agitation takes place for 15 minutes at +5°C then 2.85 cm<sup>3</sup> of (2-methoxy-ethoxy) methyl chloride in solution in 20 cm<sup>3</sup> of tetrahydrofuran is added;  
35 agitation takes place for 30 minutes at +5°C then the whole is allowed to return to ambient temperature. The tetrahydrofuran is evaporated off under reduced pressure, the residue is taken up in methylene chloride, washed with water,

dried and evaporated to dryness. The residue (16.1 g) is chromatographed on silica (eluant: methylene chloride-methanol-ammonium hydroxide 95-5-0.1) and a first fraction of 8.1 g then a second fraction of 3.56 g of the desired product 5 are obtained.

IR Spectrum ( $\text{CHCl}_3$ )

OH :  $3600 \text{ cm}^{-1}$

C=O:  $1728 \text{ cm}^{-1}$

C=N:  $1630 \text{ cm}^{-1}$

10 Mass Spectrum (FAB)

(M + H)<sup>+</sup>:  $851^+$

EXAMPLE 3: 3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-oxy]-6-O-methyl-3-oxo erythromycin

STAGE A: 3-O-de(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-6-O-methyl erythromycin

380 mg of 6-O-methyl erythromycin is put in suspension in  $3 \text{ cm}^3$  of water.  $0.3 \text{ cm}^3$  of  $22^\circ\text{Be}$  hydrochloric acid is added. The reaction mixture is maintained under agitation for 2 hours.

20 The mixture is taken to basic pH (> 8) by adding a few drops of ammonium hydroxide at  $20^\circ\text{C}$ , then diluted with  $5 \text{ cm}^3$  of ethyl acetate. The aqueous phase is saturated with sodium chloride, decanted, extracted with ethyl acetate, dried on magnesium sulphate and the solvent is evaporated off. 350 mg of crude product is obtained which is chromatographed on silica, eluting with an ethyl acetate-triethylamine (96-4) mixture. 200 mg of desired product is obtained.

IR Spectrum ( $\text{CHCl}_3$  on Nicolet)

OH :  $3450 \text{ cm}^{-1}$

30 C=O:  $1725, 1689 \text{ cm}^{-1}$

Mass spectrum (FAB)

(M + H)<sup>+</sup>:  $590^+$

STAGE B: 2'-O-acetyl-3-O-de(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-6-O-methyl erythromycin

35 310 mg of the product prepared as in the preceding stage, 80 microlitres of acetic anhydride and 90 mg of potassium carbonate are put in solution in  $4 \text{ cm}^3$  of acetone under agitation and under a nitrogen atmosphere. After 12 hours at

ambient temperature, 20 microlitres of acetic anhydride and 10 mg of potassium carbonate are added. Agitation takes place again for 12 hours at ambient temperature.

Ice is added, agitation takes place, followed by  
5 extraction with methylene chloride, drying on magnesium sulphate and the solvent is evaporated off.

The product obtained is chromatographed on silica eluting with an ethyl acetate-triethylamine (96-4) mixture and the desired product is obtained.

#### 10 ANALYSIS:

Mass spectrum (FAB)

(M + H)<sup>+</sup>: 631<sup>+</sup>

STAGE C: 3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl- $\alpha$ -L-ribo-hexopyranosyl)-oxy]-6-O-methyl-3-oxo erythromycin

#### 15 Stage C1: Oxidation

420 mg of the product prepared in the preceding stage, 0.84 cm<sup>3</sup> of dimethylsulphoxide, and 0.84 g of 1-[3-(dimethyl-amino)-propyl]-3-ethyl carbodiimide hydrochloride are put in solution in 5 cm<sup>3</sup> of methylene chloride. The solution  
20 obtained is agitated for 4 hours at ambient temperature.

4 cm<sup>3</sup> of water is added to the solution. Agitation takes place for 10 minutes and the whole is taken up in 20 cm<sup>3</sup> of methylene chloride, followed by washing with water, drying on magnesium sulphate and the solvents are evaporated  
25 off.

The product obtained is chromatographed on silica eluting with an isopropyl ether-triethylamine (9-1) mixture. 130 mg of desired product is obtained.

#### Stage C2: Hydrolysis

30 By operating as in Stage C2 of Example 1, starting with 130 mg of the product prepared above, 100 mg of desired product is obtained after chromatographing on silica (eluant: isopropyl ether - triethylamine (9-1)).

#### ANALYSES

35 IR : (CHCl<sub>3</sub> on Nicolet)

OH : 3475 cm<sup>-1</sup>

C=O: 1745, 1714, 1689 cm<sup>-1</sup>

MS: (M + H)<sup>+</sup> = 588<sup>+</sup>

NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm)

3.86 (H<sub>2</sub>), 2.6 (H<sub>4</sub>), 1.35 (6-CH<sub>3</sub>), 2.7 (6-OCH<sub>3</sub>), 3.1 (H<sub>8</sub>),  
2.97 (H<sub>10</sub>), 3.91 (H<sub>11</sub>), 1.22 (H<sub>12</sub>), 5.12 (H<sub>13</sub>), 0.86 (H<sub>15</sub>),  
4.32 (H<sub>1</sub>), 3.18 (H'<sub>2</sub>), 2.46 (H'<sub>3</sub>), 2.26 (N-CH<sub>3</sub>), 3.57 (H'<sub>5</sub>).

5 [α]<sub>D</sub> = +21° (c = 0.5%, CHCl<sub>3</sub>)

**EXAMPLE 4:** 9-[O-[(2-methoxy-ethoxy)-methyl]-oxime] of 3-de  
[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-α-L-ribo-hexopyran-  
osyl)-oxy]-6-O-methyl-3-[(phenylmethoxy)-imino] erythromycin

500 mg of the product prepared in Example 2 is put in  
10 solution in 10 cm<sup>3</sup> of ethanol. 172 microlitres of  
triethylamine and 543 mg of O-benzylhydroxylamine  
hydrochloride are added, the whole is taken to reflux and  
maintained under reflux for 4 days. 172 microlitres of  
triethylamine and 543 mg of O-benzyl hydroxylamine  
15 hydrochloride are added. The whole is maintained under reflux  
for a further 3 days. The reaction medium is filtered, the  
solvents are evaporated off and the residue is taken up in  
methylene chloride and water. Neutralization takes place with  
ammonium hydroxide. After decanting, the aqueous phase is  
20 extracted with methylene chloride. The organic phases are  
reunited, washed with water, dried on magnesium sulphate,  
filtered and concentrated to dryness. 800 mg of an oil is  
obtained which is chromatographed on silica, eluting first  
with ethyl acetate alone, then with an AcOEt/TEA (99-1)  
25 mixture. 500 mg of a solid is recovered which is purified by  
preparative HPLC.

Eluant: acetonitrile-ammonium acetate 0.2M (4-1)

130 mg of desired product is recovered.

NMR: (CDCl<sub>3</sub>) 300 MHz

30 0.86 (t) ppm (ethyl CH<sub>3</sub>), 0.90 to 1.45 (other methyls), 2.27  
(s) (N (Me)<sub>2</sub>), 2.90 (dq) (H<sub>10</sub>), 2.30 (m) (H<sub>3</sub>), 3.28 (m) (H<sub>4</sub>  
or H'<sub>5</sub>, shielded), 4.52 (q) (H<sub>2</sub>), 2.70 (s) (6-OMe), 3.54 (m)  
and 3.76 (m) (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O of MEM), 5.13 (OCH<sub>2</sub>O of MEM and  
OCH<sub>2</sub>⊕), 4.00 (wide s) (H<sub>11</sub>), 4.59 (d) (H<sub>1</sub>), 3.18 (dd) (H<sub>2</sub>),  
35 4.01 (d) (H<sub>5</sub>), 5.29 (dd) (H<sub>13</sub>), 7.31 (Phenyl).

Mass spectrum : Molecular peak (M+H)<sup>+</sup> = 796<sup>+</sup>

IR Spectrum: (CHCl<sub>3</sub> on Nicolet)

OH : ~ 3600 cm<sup>-1</sup> + associated complex

C=O: 1730 "

C=N: ~1636 "

1606 "

Aromatic: 1494"

- 5 **EXAMPLE 5:** 9-[O-[(2-methoxy-ethoxy)-methyl]-oxime] of 3-de  
[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo-hexopyran-  
osyl)-oxy]-3-(hydroxyimino)-6-O-methyl erythromycin

110 mg of the product prepared in Example 4 is put in  
solution in 12.5 cm<sup>3</sup> of ethanol. 52 mg of palladium at 10%  
10 on activated charcoal is added. The solution is maintained under  
hydrogen pressure for 2 days. After filtering and  
evaporating a product is obtained which is purified by  
chromatographing on silica eluting with an isopropyl ether-  
methanol-triethylamine (90-5-5) mixture. 39 mg of desired  
15 product is recovered (1 isomer).

NMR: (CDCl<sub>3</sub>) 300 MHz

0.87 (t) ppm (ethyl CH<sub>3</sub>), 0.99 (d) 1.18 (d) 1.26 (d) 1.40 (d)  
(other methyls), 1.23 (s) (12-Me), 1.36 (s) (6-Me), 2.23 (s)  
(N(Me)<sub>2</sub>), 2.90 (dq) (H<sub>10</sub>), ~2.30 (m) (H<sub>3'</sub> + 1 other H), 4.49  
20 (q) (H<sub>2</sub>), 2.86 (s) (6-OMe), 3.38 (s) (OMe of MEM), 3.54 (m)  
and 3.76 (m) (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O of MEM), 5.15 (OCH<sub>2</sub>O of MEM), 4.56 (d)  
(H<sub>1'</sub>), 3.27 (dd) (H<sub>2'</sub>), 4.05 (wide s) 4.20 (d) (H<sub>5</sub> and H<sub>11</sub>),  
5.31 (dd) (H<sub>13</sub>), ~3.31; 4.39 (s); 1.80 (mobile H's),

MS: Molecular peak M<sup>+</sup> = 705<sup>+</sup>

- 25 IR: (CHCl<sub>3</sub> on Nicolet)

OH : ~3590 cm<sup>-1</sup> + associated

C=O: 1725 "

- 30 **EXAMPLE 6:** 9-[O-[(2-methoxy-ethoxy)-methyl]-oxime] of 3-de  
(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo-hexopyran-  
osyl)-oxy]-2-methyl-6-O-methyl-3-oxo erythromycin

**STAGE A:** 9-[O-[(2-methoxy-ethoxy)-methyl]-oxime] of 2'-O-  
acetyl-3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo-  
hexopyranosyl)-oxy]-2-methyl-6-O-methyl-3-oxo erythromycin

- 0.1 g of the product prepared in Example 2, Stage B and  
35 17 microlitres of methyl iodide are put in solution in 1 cm<sup>3</sup>  
of methylene chloride. Then 0.046 g of tetrabutylammonium  
hydrogensulphate, 0.20 cm<sup>3</sup> of water and 0.27 cm<sup>3</sup> of a normal  
soda solution are added. Agitation takes place for 5 hours,

followed by extracting with methylene chloride and washing with water. The organic phases are reunited, dried, filtered and evaporated to dryness under reduced pressure. The residue is taken up in ethyl acetate and filtered. The filtrate is 5 evaporated to dryness. 130 mg of product is obtained which is chromatographed on silica eluting with an ethyl acetate-triethylamine (98-2) mixture. 49 mg of desired product is obtained.  $rf = 0.2$ .

#### ANALYSES

10 NMR: ( $CDCl_3$ , 300 MHz)

The disappearance of the proton in position 2 and a modification to the  $H_4$  proton is noted.

0.85 ppm ( $CH_3(-CH_2)$ ), 0.99-1.28-1.88 ppm ( $CH_3(-CH)$ ), 1.25-1.36-1.50 ppm ( $CH_3(-C)$ ), 2.03 ppm (OAc), 3.30 ppm (dq,  $J = 3$  15 and 7 hz) ( $H_4$ ), 3.4 to 3.8 ppm ( $OCH_2CH_2O$ ).

STAGE B: 9-[O-[(2-methoxy-ethoxy)-methyl]-oxime] of 3-de [(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-oxy]-2-methyl-6-O-methyl-3-oxo erythromycin

0.095 g of product prepared as in Stage A is put in 20 solution in 5  $cm^3$  of methanol. Agitation takes place for 24 hours at ambient temperature. 95 mg of product is obtained which is purified by chromatography on silica eluting with an ethyl acetate-triethylamine mixture (98-2). 46 mg of desired product is obtained.

#### 25 ANALYSES:

NMR: ( $CDCl_3$ , 300 MHz)

The disappearance of the protons of the "OAc" group is noted.

0.85 ppm ( $CH_3(-CH_2)$ ), 0.99-1.18-1.23-1.35 ppm ( $CH_3(-CH)$ ), 30 1.26-1.32-1.37-1.52 ppm ( $CH_3(-C)$ ), 2.82 ppm (6-OMe), 3.54 to 3.76 ppm ( $OCH_2CH_2O$ ), 3.35-4.33 ppm (mobile H's).

MS:  $(M+H)^+$ : 705<sup>+</sup>

EXAMPLE 7: 3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-oxy]-6-O-methyl-3-oxo erythromycincyclic

35 11,12-carbonate

STAGE A: 3-O-de(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-6-O-methyl erythromycin 2'-acetate cyclic 11,12 carbonate



952 microlitres of  $^{22}\text{OBe}$  hydrochloric acid is added to a suspension of 876 mg of 6-O-methyl erythromycin 2'-acetate 4''-(phenylmethyl carbonate) cyclic 11,12-carbonate (obtained according to W. R. Baker, J. D. Clark, R. L. Stephens and K. H. Kim, J. Org. Chem., 1988, 53, 2340-2345) in 25 cm<sup>3</sup> of methanol. Agitation takes place for 16 hours at ambient temperature, the methanol is evaporated off, the medium is neutralized with 2N soda. Extraction takes place with methylene chloride, followed by drying, filtering and evaporating to dryness. The residue is chromatographed on silica, eluant ethyl acetate-triethylamine (95-5), 463 mg of desired product is collected.

NMR Spectrum: (CDCl<sub>3</sub>) 300 MHz

0.87 (t) ppm (CH<sub>3</sub> of ethyl) 1.28 (s) (6-Me) 0.94 (d)-1.11 (d) -1.19 (d)-1.24 (d)-1.25 (d) (other Me's) 1.49 (s) (12-Me) 2.06 (s) (OAc), 2.26 (s) (N(Me)<sub>2</sub>), 2.5 to 2.75 (H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>8</sub>), 2.95 (q) (H<sub>10</sub>), 2.92 (s) (6-OMe), 3.49 (m) (H<sub>5</sub>, and H<sub>3</sub>), 3.70 (d, J=2.5) (H<sub>5</sub>), 4.73 (s) (H<sub>11</sub>), 4.58 (d, J=7.5) (H<sub>1</sub>), 4.75 (dd) (H<sub>2</sub>), 5.13 (dd) (H<sub>13</sub>).

20 STAGE B: 3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-oxy]-6-O-methyl-3-oxo erythromycin cyclic 11,12-carbonate 2'-acetate

962 microlitres of dimethyl sulphoxide and 752 mg of 1-ethyl-3-(3-dimethylamino-propyl) carbodiimide hydrochloride (EDAC) is added to a solution of 368 mg of the product obtained in Stage A above, agitation takes place for 20 minutes at ambient temperature and 742 mg of pyridinium trifluoroacetate is added and agitation is continued for 16 hours. 10 cm<sup>3</sup> of water is added, followed by agitating and extracting with methylene chloride, washing with a solution of sodium bicarbonate, drying, filtering and evaporating to dryness. The residue is chromatographed on silica, eluant ethyl acetate-triethylamine (98-2). 278 mg of desired product is obtained, used as it is for the following stage.

35 STAGE C: 3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-oxy]-6-O-methyl 3-oxo erythromycin cyclic 11,12-carbonate

278 mg of the product obtained in Stage B, in solution

in 20 cm<sup>3</sup> of methanol, is agitated for 16 hours at ambient temperature. The solvent is evaporated off and the residue (245 mg, to which 75 mg are added from a prior preparation) is chromatographed on silica, in this way 254 mg of desired product is obtained which is crystallized from ether and 176 mg of expected product is collected.

$[\alpha]_D^{25} + 63^\circ$  (c = 0.45%, CHCl<sub>3</sub>)

NMR Spectrum: (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz ppm

2.65 (s) (6-OCH<sub>3</sub>), 2.68 (m) (H<sub>8</sub>), 2.97 (q) (H<sub>10</sub>), 3.04 (q) (H<sub>4</sub>), 3.18 (dd) (H<sub>2'</sub>), 3.81 (q) (H<sub>2</sub>), 4.31 (d) (H<sub>1'</sub>), 4.18 (d) (H<sub>5</sub>), 4.61 (H<sub>11</sub>).

**EXAMPLE 8:** (9S) 3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl- $\alpha$ -L-ribo-hexopyranosyl)-oxy]-9-deoxo-6-O-methyl-3-oxo-9-(1-piperidinyl) erythromycin

**STAGE A:** 9-deoxo-9-imino-6-O-methyl erythromycin

45.1 cm<sup>3</sup> of titanium chloride at 15% is added to a solution of 8.4 g of 6-O-methyl erythromycin 9-oxime (obtained according to EP 0180415) with 220 cm<sup>3</sup> of methanol and 44 g of ammonium acetate. Agitation takes place for 3 hours at ambient temperature, and the whole is poured into 500 cm<sup>3</sup> of methylene chloride. A 10% solution of potassium carbonate is added, followed by filtering, decanting, washing with water, drying and evaporating to dryness. 7.08 g of expected product is obtained, which is used as it is for the following stage.

**STAGE B:** 9-amino-9-deoxo-6-O-methyl erythromycin

7.0 g of the product obtained in the previous stage is put in solution in 140 cm<sup>3</sup> of acetic acid and catalytically reduced in the presence of 700 mg of 80% platinum oxide, under a hydrogen atmosphere at a pressure of 1400 mbar. Once absorption has finished, filtering takes place, followed by washing with methylene chloride and evaporating to dryness. The residue is taken up in methylene chloride, washed with a solution of sodium bicarbonate, dried and evaporated to dryness, 6.71 g of expected product is obtained which is used as it is for the following stage.

**STAGE C:** 9-amino-3-O-de(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl- $\alpha$ -L-ribo-hexopyranosyl)-9-deoxo-6-O-methyl erythromycin

2 g of the product obtained above, with 40 cm<sup>3</sup> of water and 1 cm<sup>3</sup> of <sup>22</sup>OBe hydrochloric acid are agitated for 5 hours at ambient temperature. Sodium chloride is added, then the pH is brought to 8-9 with ammonium hydroxide. Extraction takes place with methylene chloride and the whole is brought to dryness under reduced pressure. The residue (2.2 g) is chromatographed on silica, eluant ethyl acetate-methanol-triethylamine (92-5-3). 1.22 g of the desired product is obtained, used as it is for the following stage.

10 STAGE D: (9S) 3-O-de(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-9-deoxo-6-O-methyl-9-(1-piperidinyl) erythromycin

0.28 cm<sup>3</sup> of acetic acid and 0.6 cm<sup>3</sup> of glutaraldehyde at 50% in water are added to a solution of 0.59 g of the product obtained in Stage C in 2.8 cm<sup>3</sup> of methanol, then 15 0.125 g of sodium cyanoborohydride is added. Agitation takes place for 1 hour 30 minutes at ambient temperature. The reaction medium is poured into 90 cm<sup>3</sup> of a 5% aqueous solution of monosodium phosphate, extracted with methylene 20 chloride, dried, filtered and evaporated to dryness. 0.7 g of residue is obtained which is chromatographed on silica (eluant: ethyl acetate-triethylamine (98-2)). 328 mg of desired product is obtained.

IR Spectrum: (CHCl<sub>3</sub> on Nicolet)

25 OH complex 3490-3390 cm<sup>-1</sup>

C=O 1723 cm<sup>-1</sup>

NMR Spectrum: (CDCl<sub>3</sub>) 300 MHz

0.85 (t) ppm (ethyl CH<sub>3</sub>), 1.01 (s) (12-CH<sub>3</sub>), 1.28 (s) (6-CH<sub>3</sub>), 2.72 (dq) (H<sub>2</sub>), 3.84 (dl) (H<sub>3</sub>), ~ 1.54 (m) (H<sub>4</sub>), ~ 3.39 (masked) (H<sub>5</sub>), 3.10 (s) (6-OMe), 5.02 (dd) (H<sub>13</sub>), 1.47 (m) 30 and 1.89 (m) (ethyl CH<sub>2</sub>), 3.93 (s) (H<sub>11</sub>), 2.85 to 3.1 (m) (H<sub>9</sub> and H<sub>10</sub>), 2.65 (mixture) and 2.86 (mixture) (NCH<sub>2</sub>), 4.62 (d) (H<sub>1'</sub>), 3.24 (dd) (H<sub>2'</sub>), 2.50 (m) (H<sub>3'</sub>), 1.27 (m) and 1.66 (m) (CH<sub>2</sub> in position 4'), 3.53 (m) (H<sub>5'</sub>).

35 STAGE E: (9S) 3-O-de(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-9-deoxo-6-O-methyl-9-(1-piperidinyl) erythromycin 2'-acetate

242.8 mg of potassium carbonate and 172.7 microlitres

of acetic anhydride are added to a solution of 160 mg of the product obtained in Stage D in 9 cm<sup>3</sup> of acetone. Agitation takes place for 72 hours at ambient temperature. The reaction medium is poured over ice, extracted with ether, washed with a solution of sodium bicarbonate then with water, dried and evaporated to dryness, 164 mg of the desired product is obtained.

IR Spectrum: (CHCl<sub>3</sub> on Nicolet)

OAc 1743 cm<sup>-1</sup>  
 10 lactone 1723 cm<sup>-1</sup>  
 OH ≈ 3520 cm<sup>-1</sup>

NMR Spectrum: (CDCl<sub>3</sub>) 250 MHz

0.84 (t) ppm (ethyl CH<sub>3</sub>), 1.05 to 1.30 (CH<sub>3</sub> of CH<sub>3</sub>CH), 2.11 (s) (OAc), 3.12 (wide s) (6-OMe), ≈ 5.01 (H<sub>13</sub>), 3.94 (wide s) (H<sub>11</sub>), 2.6 to 3.1 (CH<sub>2</sub>N and H<sub>2</sub>, H<sub>9</sub>, H<sub>10</sub>), 4.85 (d) (H<sub>1'</sub>), 4.65 (dd) (H<sub>2'</sub>), ≈ 3.46 (H<sub>5'</sub>).

STAGE F: (9S) 3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl- $\alpha$ -L-ribofuranosyl)-oxy]-9-deoxy-6-O-methyl-3-oxo-9-(1-piperidinyl) erythromycin 2'-acetate

20 The operation is carried out as in Stage B of Example 7, starting with 207 mg of the product obtained as in Stage E, using 489 microlitres of dimethyl sulphoxide, 374 mg of [1-ethyl-3-(3-dimethyl-aminopropyl) carbodiimide] (E.D.A.C.) and 374 mg of pyridinium trifluoroacetate. After chromatographing on silica (eluant isopropyl ether-methanol-triethylamine (95-5-5)) 120 mg of the expected product is obtained, used as it is for the following stage.

25 STAGE G: (9S) 3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl- $\alpha$ -L-ribo-hexopyranosyl)-oxy]-9-deoxy-6-O-methyl-3-oxo-9-(1-piperidinyl) erythromycin

30 The operation is carried out as in Stage C of Example 7, starting with 120 mg of the product obtained in Stage E, above. After chromatographing on silica (eluant isopropyl ether-methanol-triethylamine (95-5-5)) then Microbondapack<sup>®</sup> C18, eluant: acetonitrile-water (80-20) (with 0.075% trifluoroacetic acid), 70 mg of the desired product is obtained.

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> + 39° (c = 1% CHCl<sub>3</sub>)

NMR Spectrum: (CDCl<sub>3</sub>) 300 MHz

0.88 (t) ppm (ethyl CH<sub>3</sub>), 1.08 (s) (12-Me), 1.23 (s) (6-Me), 1.01 to 1.28; 1.44 (d) (CH<sub>3</sub> of CH<sub>3</sub>CH), 2.34 (s) (N(Me)<sub>2</sub>), 2.5 to 2.8 (CH<sub>2</sub>N, H<sub>3</sub>, and others), 3.13 (s) (OMe), 3.51 (m) (H<sub>5</sub>, 5 and H<sub>2</sub>), 3.22 (s) (H<sub>11</sub>), 3.98 (q) (H<sub>2</sub>), 4.35 (d) (H<sub>1</sub>), 4.78 (d) (H<sub>5</sub>), 5.05 (dd) (H<sub>13</sub>).

**EXAMPLE 9:** (9S) 9-amino 3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-oxy]-9-deoxo-6-O-methyl-3-oxo erythromycin

10 **STAGE A:** 3-O-de(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-9-deoxo-6-O-methyl-9-[[[(phenylmethoxy)-carbonyl]-amino] erythromycin 2'-(phenylmethyl carbonate)

0.8 cm<sup>3</sup> of benzyl chloroformate is added to a mixture of 1.5 g of the product obtained in Stage C of Example 8 with 15 11 cm<sup>3</sup> of dioxan and 0.88 g of potassium carbonate.

Agitation takes place for 5 hours at ambient temperature and 0.44 g of potassium carbonate and 0.4 g of benzyl chloroformate are added. Agitation is continued for 2 hours, the whole is taken up in methylene chloride, washed with 20 water, dried and evaporated to dryness under vacuum. The residue (2.5 g) is chromatographed on silica (eluant: methylene chloride-methanol-triethylamine (96-3-1)). 1.71 g of desired product is obtained, used as it is for the following stage.

25 **STAGE B:** (9S) 3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-oxy]-9-deoxo-6-O-methyl-3-oxo-9-[[[(phenylmethoxy)-carbonyl]-amino] erythromycin 2'-(phenylmethyl carbonate)

The operation is carried out as in Stage B of Example 7, 30 starting with 2 g of the product obtained as in Stage A above, using 1.5 cm<sup>3</sup> of dimethylsulphoxide, 1.8 g of E.D.A.C. and 1.8 g of pyridinium trifluoroacetate. After chromatographing on silica (eluant: methylene chloride-methanol (97-3)), 757 mg of desired product is obtained, used 35 as it is for the following stage.

**STAGE C:** (9S) 3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-oxy]-9-deoxo-6-O-methyl-3-oxo-9-[[[(phenylmethoxy)-carbonyl]-amino] erythromycin

The operation is carried out as in Stage C of Example 7, starting with 0.75 g of the product obtained above. After chromatography on silica, 372 mg of the desired product is collected, used as it is for the following stage.

- 5 STAGE D: (9S) 9-amino-3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-oxy]-9-deoxo-6-O-methyl-3-oxo erythromycin

- 150 mg of the product obtained in Stage E, 6 cm<sup>3</sup> of acetic acid and 150 mg of palladium at 9.5% on activated  
10 charcoal are agitated for 24 hours under hydrogen pressure (1.5 bar). After filtering, washing with ethanol and evaporating to dryness, the residue is taken up in methylene chloride, washed with the 2N soda then with water, dried and evaporated to dryness. After chromatographing on silica  
15 (eluant: chloroform-methanol-ammonium hydroxide (9-1-0.1)) 50 mg of the desired product is obtained.

NMR Spectrum: (CDCl<sub>3</sub>) ppm

1.88 (H<sub>8</sub>), 1.94 (H<sub>10</sub>), 2.48 (H<sub>3'</sub>), 2.55 (H<sub>9</sub>), 3.08 (H<sub>4</sub>), 3.28 (H<sub>2'</sub>), 3.65 (H<sub>11</sub>), 3.8 (H<sub>2</sub>), 4.3 (H<sub>1'</sub>), 5.13 (H<sub>13</sub>).

- 20 EXAMPLE 10: 11,12-dideoxy-3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribohexopyranosyl)-oxy]-6-O-methyl-3-oxo-12,11-[oxycarbonyl-[(4-phenylbutyl)-imino]] erythromycin  
Stage A: 11,12-dideoxy-3-O-de(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribohexopyranosyl)-6-O-methyl-12,11-  
25 [oxycarbonyl-[(4-phenylbutyl)-imino]] erythromycin 2'-acetate

- 649 mg of 11,12-dideoxy-6-O-methyl-12,11-[oxycarbonyl-[(4-phenylbutyl)-imino]] erythromycin 2'-acetate-4''-(phenylmethyl carbonate) whose preparation is described  
30 hereafter is introduced into a solution containing 13 cm<sup>3</sup> of methanol and 0.23 cm<sup>3</sup> of concentrated hydrochloric acid. The reaction mixture is maintained under agitation for 48 hours at ambient temperature. The methanol is evaporated off under reduced pressure and 10 cm<sup>3</sup> of ethyl acetate is added. After  
35 ice-cooling, neutralizing and decanting, the aqueous phase is extracted with ethyl acetate, washed and dried. 626 mg of a product is obtained which is chromatographed on silica, eluant: ethyl acetate-methanol (95-5). In this way 339 mg of

desired product is obtained.

IR Spectrum in  $\text{CHCl}_3$

	OH	3618 $\text{cm}^{-1}$
		3594 $\text{cm}^{-1}$
5	C=O	1740 $\text{cm}^{-1}$
		1711 $\text{cm}^{-1}$
	$\text{C}_6\text{H}_5\text{C}$	1492 $\text{cm}^{-1}$

Mass spectrum of molecular peak 789.6 =  $\text{MH}^+$

NMR spectrum  $\text{CDCl}_3$  300MHz

10	2.45-2.8 (m)	$\text{CH}_2\text{Ph} + \text{H}_2 + \text{H}_8 + \text{H}_3'$ ax
	3.42 (dd)	$\text{H}_3$
	3.65 (m)	$\text{CH}_2\text{N}-\text{C}=\text{O}$
	4.76 (dd)	$\text{H}_2'$ ax
	7.11-7.28	aromatics

- 15 Stage B: 11,12-dideoxy-3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribohexopyranosyl)-oxy]-6-O-methyl-12,11-[oxycarbonyl-[(4-phenylbutyl)-imino]] erythromycin 2'-acetate

A solution containing 300 mg of the product prepared in the preceding stage and 2.15  $\text{cm}^3$  of methylene chloride is poured at 21°C into a suspension containing 0.4  $\text{cm}^3$  of DMSO, 1.6  $\text{cm}^3$  of methylene chloride and 438 mg of EDAC. The reaction mixture is maintained under agitation at ambient temperature for 30 minutes. After cooling down to 15°C, a solution of 438 mg of pyridinium trifluoroacetate in 1.5  $\text{cm}^3$  of methylene chloride is introduced. The mixture is washed with a solution of sodium bicarbonate then with water, dried and evaporated to dryness. 348 mg of a product is obtained which is used as it is in the following stage.  $\text{rf} = 0.13$ .

	NMR $\text{CDCl}_3$	ppm
30	2.07 (s)	$\text{OC} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\    \\ \text{O} \end{array}$
	3.00	$\text{H}_4$
	3.89 (q)	$\text{H}_2$
	3.66 (m)	$\text{CH}_2-\text{N}-\text{C} \begin{array}{c}    \\ \text{O} \end{array}$
35	7.10 to 7.30	aromatic H
	4.74 (dd)	$\text{H}_2'$

STAGE C: 11,12-dideoxy-3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-

methyl- $\alpha$ -L-ribohexopyranosyl)-oxy))-6-O-methyl-3-oxo-12,11-[oxycarbonyl-[(4-phenylbutyl)-iminol]]-erythromycin

278 mg of product prepared in the preceding stage is put in suspension in 3 cm<sup>3</sup> of methanol. The reaction mixture is maintained under agitation for 60 hours at ambient temperature. After chromatography on silica eluting with an ethyl acetate-methanol mixture (95-5), the methanol is evaporated off under reduced pressure. 280 mg of a product is obtained which is chromatographed with a methylene chloride-methanol (9-1) mixture. 133 mg of desired product is obtained.

IR Spectrum:

OH : 3440cm<sup>-1</sup>  
C=O: 1747cm<sup>-1</sup>  
15 1711cm<sup>-1</sup>

NMR

2.49 (dd) H<sub>3</sub>'  
3.20 dd H<sub>2</sub>'  
3.10 H<sub>4</sub>  
20 3.86 H<sub>2</sub>

Preparation of the starting product of Example 10.

830 mg of 4-phenyl-butylamine is introduced under an argon atmosphere into a suspension containing 1.17 g of 10,11-didehydro-11-deoxy-6-O-methyl-erythromycin 2'-acetate-12-(1H-imidazole-1-carboxylate)-4''-(phenylmethyl-carbonate) prepared as indicated in J. Org. Chem. (1988) 53, 2340-2345, 2.7 cm<sup>3</sup> of methylene cyanide and 0.27 cm<sup>3</sup> of water. The reaction mixture is maintained under agitation for 2 hours at 50°. 150 cm<sup>3</sup> of methylene chloride is added and the whole is cooled in an ice bath. 30 cm<sup>3</sup> of a 0.5M solution of sodium acid phosphate is added, followed by decanting, extracting with methylene chloride, washing, drying and evaporating to dryness. The product obtained is chromatographed on silica, eluant: ethyl acetate-methanol (95-5). 952 mg of the desired product is obtained.

IR Spectrum

C=O 1739 cm<sup>-1</sup>  
1711 cm<sup>-1</sup>



$C_6H_5C$  1495  $cm^{-1}$

Ultra-violet spectrum

inf: 216 nm  $E_1 = 103$

inf: 259 nm  $E_1 = 4.5$

5 inf: 266 nm  $E_1 = 3$

Mass spectrum

molecular peak = 1081.7 =  $MH^+$

NMR spectrum

In  $CDCl_3$  at 400 MHz.

10 2.5 to 2.8 N  $CH_2C_6H_5H_8H_3'$

3.66  $\begin{array}{c} C \\ || \\ O \end{array} NCH_2$

3.60  $H_1'$

7.10 to 7.25  $C_6H_5 (CH_2)_4$

15 7.35  $C_6H_5 CH_2O$

EXAMPLE 11: 11,12-dideoxy-3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribohexopyranosyl)-oxy]-6-O-methyl-3-oxo-12,11-[oxycarbonyl-[[2-[methyl-(phenylmethyl)-amino]-ethyl]-imino]] erythromycin

20 Stage A: 11,12-dideoxy-3-O-de(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribohexopyranosyl)-6-O-methyl-12,11-[oxycarbonyl-[[2-[methyl-(phenylmethyl)-amino]-ethyl]-imino]] erythromycin

460 mg of the product prepared hereafter (preparation of the starting product of Example 11), 9.2  $cm^3$  of methanol and 0.23  $cm^3$  of a solution of concentrated hydrochloric acid are maintained under agitation for one hour at ambient temperature, then for 48 hours at ambient temperature. The residue is taken up in water then in methylene chloride.

30 After bringing to a basic PH, the whole is decanted, the aqueous phase is extracted with methylene chloride, washed, dried and evaporated to dryness. 432 mg of a product is obtained which is chromatographed on silica: eluant ethyl acetate-methanol (9-1). In this way 312 mg of desired

35 product is obtained.

IR Spectrum: OH: 3618  $cm^{-1}$

3594

C=O: 1742  $cm^{-1}$

-37 -

1709  $\text{cm}^{-1}$ NMR in  $\text{CDCl}_3$  at 300 MHz

	1.42 (s)	6Me
	1.24 (s)	12Me
5	2.20 (s)	$\text{CH}_3\text{-N}<$
	3.48 (d) -3.77 (d)	$>\text{N-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$
	3.80 (m) -3.95 (m)	$\begin{array}{c} \text{C-N-CH}_2 \\    \quad   \\ \text{O} \quad \end{array}$
10	3.40	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{-CH}_2\text{-N} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$
	4.74	$\text{H}_2'$

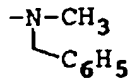
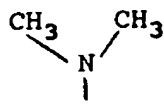
Stage B: 11,12-dideoxy-3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribohexopyranosyl)-oxy]-6-O-methyl-12,11-  
 15 [oxycarbonyl-[2-[methyl-(methyl-phenyl)-amino]-ethyl]-imino]] erythromycin 2'-acetate

200 mg of the product prepared in the preceding stage in solution in 1.4  $\text{cm}^3$  of methylene chloride is added to a suspension containing 286 mg of EDAC, 0.26 mg of DMSO and  
 20 1.2  $\text{cm}^3$  of methylene chloride. The reaction mixture is maintained under agitation for 30 minutes at ambient temperature. After cooling to 14°C, a solution containing 286 mg of pyridinium trifluoroacetate and 1.3  $\text{cm}^3$  of methylene chloride is introduced at this temperature.  
 25 Agitation is carried out for 30 minutes at 15°C and the mixture is left to return to ambient temperature. After treating with sodium bicarbonate, the mixture is diluted with methylene chloride, washed, dried and evaporated to dryness. 350 mg of crude desired product is obtained which is purified  
 30 by chromatographing on silica, eluant: ethyl acetate-methanol (95-5). 145 mg of desired product is obtained.

UV Spectrum in EtOH

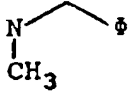
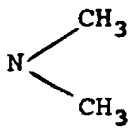
	max 258 nm	$\epsilon = 400$
	in EtOH-NaOH 0.1N	
35	max 292 nm	$\epsilon = 20100$
	Presence beta keto ester	

NMR

2.17 (s)	
5 2.25 (s)	
3.48 (d)-3.70 (d)	N-CH <sub>2</sub> O $\phi$
3.80	H <sub>2</sub>
3.87	O-C-N(CH <sub>2</sub> )    O
10 4.74 (dd)	H <sub>2</sub> ,
7.17 to 7.30	aromatics
<u>Stage C:</u> 11,12-dideoxy-3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribohexopyranosyl)-oxy]-6-O-methyl-3-oxo-	
15 12,11-[oxycarbonyl-[[2-[methyl-(phenylmethyl)-amino]-ethyl]-imino] erythromycin	

106 mg of the product prepared in the preceding stage and 6 cm<sup>3</sup> of methanol are maintained under agitation for sixteen hours at ambient temperature. The methanol is  
 20 evaporated off. 106 mg of a product is obtained which is chromatographed on silica, eluant: ethyl acetate-triethylamine (95-5) and 55 mg of desired product is obtained.

NMR :

25 1.34 (s)	12 Me
1.48 (s)	6 Me
2.18 (s)	
30 2.27 (s)	
3.00 to 3.24	H <sub>2</sub> , and H <sub>4</sub>
3.57 (s)	H <sub>11</sub>
4.23 (d) and 4.28 (d)	H <sub>1</sub> , and H <sub>5</sub>
35 2.48	H <sub>3</sub> , H <sub>8</sub> and CH <sub>2</sub> $\phi$

Preparation of the starting product of Example 11

11,12-dideoxy-6-O-methyl-12,11-[oxycarbonyl-[[2-[methyl-

(phenyl-methyl)-amino]-ethyl]-imino]] erythromycin

Stage A: 11,12-dideoxy-6-O-methyl-12,11-[oxycarbonyl-[[2-  
[(phenylmethyl)-amino]-ethyl]-imino]] erythromycin

- 1.1 g of 10,11-didehydro-11-deoxy-6-O-methyl-  
5 erythromycin 2'-acetate-12-(1H-imidazole-1-carboxylate)-4"-  
(phenylmethyl carbonate) is introduced into a mixture of  
2.7 cm<sup>3</sup> of methyl cyanide and 0.27 cm<sup>3</sup> of water. 1.8 cm<sup>3</sup> of  
N-benzylethylenediamine is introduced. The reaction mixture  
is maintained under agitation at 50°C for 5 hours. The  
10 mixture is diluted with methylene chloride and cooled down in  
an ice bath. 30 cm<sup>3</sup> of a 0.5M solution of monosodium  
phosphate is added, followed by decanting, extracting with  
methylene chloride, washing, drying and evaporating to  
dryness. 1.6 g of product is obtained which is purified by  
15 chromatographing on silica eluant ethyl acetate-methanol  
(98-2). 800 mg of desired product is obtained.

Physical analyses

Infra-red spectrum

- 20 C=O 1739 cm<sup>-1</sup>  
1710 cm<sup>-1</sup>  
C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> 1494 cm<sup>-1</sup>

Mass spectrum

Molecular peak = 1082 = MH<sup>+</sup>

NMR spectrum

- 25 In CDCl<sub>3</sub> at 300 MHz  
3.07 (q) H<sub>10</sub>  
3.34 (s) 3"OMe  
3.61 (s) H<sub>11</sub>  
3.83 (m) CH<sub>2</sub>N-C=O and N-CH<sub>2</sub>Ph  
30 7.15 to 7.35 N-CH<sub>2</sub>Ph aromatics

Stage B: 11,12-dideoxy-6-O-methyl-12,11-[oxycarbonyl-[[2-  
[methyl-(phenylmethyl)-amino]-ethyl]-imino]] erythromycin

- 50 cm<sup>3</sup> of a solution of formic aldehyde at 37% and  
formic acid are added to a solution containing 13 cm<sup>3</sup> of  
35 methylene chloride and 0.60 g of the product prepared in the  
preceding stage. The reaction mixture is maintained under  
agitation for 4 hours at ambient temperature then at 70°C for  
7 hours. After diluting with methylene chloride, water is

added and the mixture is neutralized with sodium bicarbonate, followed by decanting, washing, drying and evaporating to dryness. After chromatography on silica: eluant ethyl acetate-methanol (95-5), 480 mg of desired product is  
5 obtained.

#### Analyses

##### IR Spectrum:

C=O                      1737  $\text{cm}^{-1}$   
                             1708  $\text{cm}^{-1}$   
10  $\text{C}_6\text{H}_5$                       1494  $\text{cm}^{-1}$

##### MS:

$\text{MH}^+ =$                       1096.9<sup>+</sup>

##### NMR spectrum:

1.12 (s)                      12 Me  
15 1.40 (s)                      6 Me  
2.19                               $\text{CH}_3\text{-N<}$   
2.96 (s)                      6 OMe  
3.62 (sl)                       $\text{H}_{11}$   
4.30 (m)                       $\text{H}_{5''}$  ax  
20 4.73 (dd)                       $\text{H}_{2''}$  ax  
7.15 to 7.39                      aromatics  
2.87                               $\text{H}_2$

**EXAMPLE 12:** 9-[O-(2-bromoethyl) oxime of 3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-oxy]-6-O-  
25 methyl-3-oxo erythromycin

880 mg then 440 mg of 2-bromoethyloxyamine hydrobromide is added, after 24 hours of agitation, at ambient temperature to 1.18 g of the product obtained in Example 3 in 20  $\text{cm}^3$  of methanol, while maintaining the pH = 3. After another 18  
30 hours of agitation, 30  $\text{cm}^3$  of water is added, the crystals are separated, washed with water, dried at 60°C and 1.2 g of (9R) 9-deoxo-12-deoxy-3-de(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-oxy]-9,12-epoxy-9-methoxy erythromycin (M.p. = 188-190°C) in 10  $\text{cm}^3$  of water is obtained  
35 and concentrated ammonium hydroxide is added until pH = 11-12. Extraction takes place with ethyl acetate, followed by concentration under reduced pressure and 1.0 g of expected product is obtained. M.p. = 150-152°C.


NMR spectrum (ppm) CDCl<sub>3</sub>:

	0.86 (t)	ethyl CH <sub>3</sub>
	1.23 (s)	12-Me
	1.40 (s)	6-Me
5	2.26 (s)	N(Me) <sub>2</sub>
	2.45 (m)	H <sub>3</sub>
	2.60 (pl)	H <sub>10</sub>
	2.76 (s)	6-OMe
	3.13 (m)	H <sub>4</sub>
10	3.18 (dd)	H <sub>2</sub> '
	3.52 (m)	CH <sub>2</sub> Br
	3.55 (m)	H'5
	3.70 (m)	H <sub>8</sub> E isom.
	3.86 (q)	H <sub>2</sub>
15	3.90 (d)	H <sub>11</sub>
	4.18 to 4.35	H'1, H <sub>5</sub> and NOCH <sub>2</sub> + mobile 1H
	5.17 (dd)	H <sub>13</sub>
	3.26 (s) 3.45	mobile H's.

**EXAMPLE 13:** (E) 9-O-[2-[[2-(1-pyrrolidinyl-ethyl)-amino]-ethyl]-oxime of 3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-oxy]-6-O-methyl-3-oxo erythromycin.

0.3 g of the product obtained in Example 12 and 3 cm<sup>3</sup> of N-aminoethyl pyrrolidine are agitated for 72 hours at ambient temperature, 5 cm<sup>3</sup> of ethanol is added and agitation takes place for a further 24 hours, followed by evaporating under reduced pressure, the dry extract (0.35 g) is chromatographed on silica (eluant: ethyl acetate-methanol-triethylamine 90-8-2) and 0.204 g of the desired product is collected.

NMR spectrum (ppm) 300 MHz CDCl<sub>3</sub>:

	0.86	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>
	0.98	8-CH <sub>3</sub>
	1.22	12-CH <sub>3</sub>
	1.38	6-CH <sub>3</sub>
35	1.75-2.49	The CH <sub>2</sub> 's of the pyrrolidinyl
	2.26	-N-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	2.4 to 2.6	HN-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N 
	2.74	

2.8 to 3	]	0- <u>CH</u> <sub>2</sub> - <u>CH</u> <sub>2</sub> -NH
4.0 to 4.2		
3.19		H' <sub>2</sub>
3.86		H <sub>2</sub>
5 5.17		H <sub>13</sub>

By operating as in Example 12 starting with the product obtained in Example 3 and the appropriate hydroxylamine derivative in the form of the hydrochloride, the products of the following examples were prepared:

- 10 EXAMPLE 14: (E) 9-O-[(2-pyridinyl)-methyl] oxime of 3-de [(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-oxy]-6-O-methyl-3-oxo erythromycin.

M.p. = 167-169°C.

- 15 EXAMPLE 15: (E) 9-O-[(3,5-dimethyl-4-isoxazolyl)-methyl] oxime of 3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-oxy]-6-O-methyl-3-oxo erythromycin.

M.p. = 222-224°C.

- 20 EXAMPLE 16: (E) 9-O-[(4-nitrophenyl)-methyl] oxime of 3-de [(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-oxy]-6-O-methyl-3-oxo erythromycin.

R<sub>f</sub> = 0.40 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MEOH-9-1)

- EXAMPLE 17: (E) 9-oxime of 3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-oxy]-6-O-methyl-3-oxo-erythromycin.

- 25 M.p. = 268-270°C.

By operating as in Example 13 starting with the bromine derivative obtained in Example 12 and the appropriate amine reagents, the products of the following examples were prepared:

- 30 EXAMPLE 18: 9-O-[2-(diethylamino)-ethyl] oxime of 3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-oxy]-6-O-methyl-3-oxo erythromycin.

M.p. = 158-160°C. [alpha]<sub>D</sub> = + 2.5 (c = 0.5% CHCl<sub>3</sub>)

- 35 EXAMPLE 19: 9-O-[2-(1-pyrrolidinyl)-ethyl]-oxime of 3-de [(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-oxy]-6-O-methyl-3-oxo erythromycin.

M.p. = 210-212°C. [alpha]<sub>D</sub> = + 8.5 (c = 0.85% CHCl<sub>3</sub>)

EXAMPLE 20: 9-O-[2-(1-azetidiny)-ethyl]-oxime of 3-de[(2,6-

dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-oxy]-6-O-methyl-3-oxo erythromycin.

Rf = 0.37 (AcOEt-MEOH-TEA 90-5-5)

**EXAMPLE 21:** 9-O-[2-(4-morpholinyl)-ethyl] oxime of 3-de [(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-oxy]-6-O-methyl-3-oxo erythromycin.

M.p. = 198-200°C.  $[\alpha]_D = +5$  to  $+8$  (c = 0.85% CHCl<sub>3</sub>)

**EXAMPLE 22:** 9-O-[2-(1-piperidiny1)-ethyl] oxime of 3-de [(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-oxy]-6-O-methyl-3-oxo erythromycin.

M.p. = 194-196°C.  $[\alpha]_D = +10^\circ$  (c = 0.6% CHCl<sub>3</sub>)

**EXAMPLE 23:** (E) 9-O-[2-(propylamino)-ethyl] oxime of 3-de [(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-oxy]-6-O-methyl-3-oxo erythromycin.

Rf = 0.34 (AcOEt-TEA 95-5)

**EXAMPLE 24:** (E) 9-O-[2-[[2-(dimethylamino)-ethyl]-amino]-ethyl] oxime of 3-de [(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-oxy]-6-O-methyl-3-oxo erythromycin.

Rf = 0.17 (AcOEt-MEOH-TEA 80-10-10)

**EXAMPLE 25:** (E) 9-O-[2-(4-methyl-1-piperazinyl)-ethyl]-oxime of 3-de [(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-oxy]-6-O-methyl-3-oxo erythromycin.

M.p. = 160-162°C.  $[\alpha]_D = -3^\circ$  (c = 0.4% MEOH)

**EXAMPLE 26:** (E) 9-O-[2-[[3-(dimethylamino)-propyl]-amino]-ethyl] oxime of 3-de [(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-oxy]-6-O-methyl-3-oxo erythromycin.

$[\alpha]_D = +6^\circ$  (c = 1% CHCl<sub>3</sub>)

**EXAMPLE 27:** (E) 9-O-[2-[[2-(1-piperidiny1)-ethyl]-amino]-ethyl] oxime of 3-de [(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-oxy]-6-O-methyl-3-oxo erythromycin.

$[\alpha]_D = +4^\circ$  (c = 0.7% CHCl<sub>3</sub>)

**EXAMPLE 28:** (E) 9-O-[2-[(1-methylethyl)-amino]-ethyl] oxime of 3-de [(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-oxy] 6-O-methyl-3-oxo erythromycin.

M.p. = 188-190°C.  $[\alpha]_D = +7^\circ$  (c = 1% CHCl<sub>3</sub>)



**EXAMPLE 29:** (E) 9-O-[2-(hexahydro-1H-azepin-1-yl)-ethyl] oxime of 3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-oxy]-6-O-methyl-3-oxo erythromycin.  
M.p. = 206-208°C.  $[\alpha]_D = + 1.2^\circ$  (c = 0.85% MEOH)

5 **EXAMPLE 30:** (E) 9-O-(2-aminoethyl) oxime of 3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-oxy]-6-O-methyl-3-oxo erythromycin.  
M.p. = 190-192°C.

**EXAMPLE 31:** (E) 9-O-[2-[(2-propynyl)-amino]-ethyl] oxime of  
10 3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-oxy]-6-O-methyl-3-oxo erythromycin.  
M.p. = 152-154°C.

**EXAMPLE 32:** 9-O-[2-[(phenylmethyl)-amino]-ethyl] oxime of 3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-oxy]-6-O-methyl-3-oxo erythromycin.  
15 M.p. = 200 then 222-224°C.  $[\alpha]_D = + 2^\circ$  (c = 1% MEOH)

**EXAMPLE 33:** (E) 9-O-[2-[methyl-(phenylmethyl)-amino]-ethyl] oxime of 3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-oxy]-6-O-methyl-3-oxo erythromycin.  
20 M.p. = 130-135°C.  $[\alpha]_D = + 15^\circ$  (c = 0.9% MEOH)

**EXAMPLE 34:** (E) 9-O-[2-[[3(diethylamino)-propyl]-methyl-amino]-ethyl] oxime of 3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-oxy]-6-O-methyl-3-oxo erythromycin.

25 Rf = 0.2 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MEOH-NH<sub>4</sub>OH 90-10-1)

**EXAMPLE 35:** (3S) 9-O-[2-(dimethylamino)-ethyl] oxime of 3-O-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-oxy]-6-O-methyl-3-oxo erythromycin.

A solution of 0.59 g of the product obtained in Stage A  
30 of Example 3 and 0.27 g of N,N-dimethylaminoethoxyamine hydrochloride in 12 cm<sup>3</sup> of methanol is heated under reflux for 4 hours. The solution is taken up in aqueous ethanol and brought to pH = 8-9 with ammonium hydroxide, followed by decanting, washing, drying, filtering and evaporating to  
35 dryness under reduced pressure. The residue (0.76 g) is chromatographed on silica (eluant: ethyl acetate-triethylamine 95-5) and 158 mg of expected product crystallized from hexane is obtained. M.p. = 156°C.

NMR spectrum 300 MHz (CDCl<sub>3</sub>):

	0.87 (t)	ethyl CH <sub>3</sub>
	1.33-1.41 (s)	6 and 12 methyl
	2.72 (d, q)	H <sub>2</sub>
5	3.48 (d, J=10.5Hz)	H <sub>3</sub>
	~3.72 (d, J=1.5Hz)	H <sub>5</sub>
	4.32 (d, d)	H <sub>13</sub>
	1.84 (d, J=1Hz)	10 methyl
	5.77	H <sub>11</sub>
10	4.21	OCH <sub>2</sub>
	2.66	CH <sub>2</sub> N
	4.39 (d)	H' <sub>1</sub>
	3.25 (dd)	H' <sub>2</sub>
	2.48 (m)	H' <sub>3</sub>

15 EXAMPLE 36: (E) 9-O-[2-(dimethylamino)-ethyl] oxime of 3-de  
 [(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo-  
 hexopyranosyl)-oxy]-11-deoxy-10,11-didehydro-6-O-methyl-3-oxo  
 erythromycin.

Stage A: (3S) 9-O-[2-(dimethylamino)-ethyl] oxime of 3-O-  
 20 de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo-  
 hexopyranosyl)-oxy]-6-O-methyl erythromycin acetate.

228 mg of the product obtained in Example 35, 96 mg of  
 potassium carbonate and 0.05 cm<sup>3</sup> of acetic anhydride in 4 cm<sup>3</sup>  
 of acetone are agitated for 24 hours at ambient temperature.  
 25 A further 19 mg of potassium carbonate and 0.010 cm<sup>3</sup> of  
 acetic anhydride are added and agitation is continued for 4  
 hours. The reaction mixture is poured onto ice and the pH is  
 taken to 8-9 with ammonium hydroxide. Extraction takes place  
 with methylene chloride, followed by drying, filtering and  
 30 evaporating to dryness under reduced pressure. 250 mg of  
 product is obtained which is chromatographed on silica  
 (eluant: ethyl acetate - triethylamine 95-5) and 175 mg of  
 the desired product is collected.

NMR spectrum 300 MHz (CDCl<sub>3</sub>)

35	0.86 (t)	15 methyl
	0.90 (d)	6 methyl
	1.25-1.40	6 and 12 methyl
	1.83 (d, J=1Hz)	10 CH <sub>3</sub>

	2.06 (s)	OAC
	2.73	H <sub>2</sub>
	3.41 (d, J=10Hz)	H <sub>3</sub>
	4.91 (dd)	H <sub>13</sub>
5	5.74 (d, J=1Hz)	H <sub>11</sub>
	4.18 (t)	OCH <sub>2</sub> N
	2.66	CH <sub>2</sub> N
	4.60 (d)	H' <sub>1</sub>
	4.77 (dd)	H' <sub>2</sub>
10	<u>Stage B:</u> (E) 9-O-[2-(dimethylamino)-ethyl] oxime of 3-de [(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo- hexopyranosyl)-oxy]-11-deoxy-10,11-didehydro-6-O-methyl-3-oxo erythromycin.	

- 160 mg of the product obtained in Stage A above in
- 15 solution in 2 cm<sup>3</sup> of methylene chloride is added to a  
solution of 240 microlitres of dimethylsulphoxide and 240 mg  
of 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide (EDAC) in  
2 cm<sup>3</sup> of methylene chloride. Agitation takes place for 30  
minutes at ambient temperature, followed by cooling to 15°C
- 20 and while maintaining the temperature, 260 mg of pyridinium  
trifluoroacetate in solution in 2 cm<sup>3</sup> of methylene chloride  
is added. The solution is agitated again for 1 hour at 15°C,  
5 cm<sup>3</sup> of water is added, the pH is taken to 8-9 with ammonium  
hydroxide, extracted with methylene chloride, washed with
- 25 water, dried, filtered, evaporated to dryness under reduced  
pressure, taken up in 10 cm<sup>3</sup> of methanol, agitated for 16  
hours and evaporated to dryness under reduced pressure. The  
dry extract, 0.3 g, is chromatographed on silica (eluant:  
ethyl acetate - triethylamine 95-5). 62 mg of desired
- 30 product is collected.

NMR spectrum 300 MHz (CDCl<sub>3</sub>)

	0.86 (t)	15 CH <sub>3</sub>
	1.77 and 1.85	10 CH <sub>3</sub>
	3.89	H <sub>2</sub>
35	4.91 (dd)	H <sub>13</sub>
	5.66 and 5.76	H <sub>11</sub>
	4.10 to 4.30	OCH <sub>2</sub>
	2.65	CH <sub>2</sub> N

3.20 (dd)  $H'_2$   
 2.26 and 2.27-2.30  $N(CH_3)_2$

**EXAMPLE 37:** (E) 9-O-(3-piperidinyl) oxime of 3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-oxy]-6-O-methyl-3-oxo erythromycin.

a) a solution of 0.6 g of the product obtained in Example 3 and 0.86 g of the product obtained in the preparation below in 12 cm<sup>3</sup> of methanol are heated to 65°C for 6 hours. The solvent is evaporated off, the residue is taken up in 10 cm<sup>3</sup> of methylene chloride, 10 cm<sup>3</sup> of water is added and the pH is taken to 8 with ammonium hydroxide. After decanting, washing with salt water, drying and evaporating to dryness under reduced pressure, the residue is chromatographed on silica (eluant: ethyl acetate - triethylamine 98-2), and 550 mg of the intermediate benzyloxycarbonyl compound is obtained.

b) hydrogenolysis

A solution of 250 mg of the product obtained above in 10 cm<sup>3</sup> of methanol with 100 mg of palladium on activated charcoal is agitated for 12 hours at ambient temperature and under hydrogen pressure of 1.5 bar. After filtering and washing with methanol, the filtrate is evaporated to dryness under reduced pressure. The residue (200 mg) is chromatographed on silica (eluant: chloroform - methanol - ammonium hydroxide 92-8-0.5) and 160 mg of desired product is obtained.

NMR spectrum 300 MHz (CDCl<sub>3</sub>)

0.86 (t) ethyl CH<sub>3</sub>  
 1.39 (s, d) 6 CH<sub>3</sub>  
 2.26 (s)  $N(CH_3)_2$   
 2.58  $H_{10}$   
 2.67-3.16  $-\underline{CH_2}-NH-\underline{CH_2}-$   
 3.58  $H'_5$   
 3.70  $H_8$   
 3.87  $H_3$

**Preparation of Example 37:** O-[1-(benzyloxy-carbonyl)-piperidin-3-yl] hydroxylamine hydrochloride.

Stage A: 1-benzyloxycarbonyl 3-hydroxypiperidine.

8.2 g of potassium carbonate and, drop by drop at 0°C,

7.7 cm<sup>3</sup> of benzyl chloroformate in solution in 10 cm<sup>3</sup> of dioxane is added at 0°C to a solution of 5 g de 3-hydroxypiperidine in 50 cm<sup>3</sup> of dioxane. Agitation takes place for 2 hours at ambient temperature and another 5 g of potassium carbonate, 20 cm<sup>3</sup> of water and 3 cm<sup>3</sup> of benzyl chloroformate in solution in 10 cm<sup>3</sup> of dioxane are added. The whole is agitated for 1 hour at ambient temperature, concentrated under reduced pressure, taken up in 10 cm<sup>3</sup> of water, extracted with ether, dried and concentrated under reduced pressure. After chromatographing on silica (eluant: ethyl acetate - hexane 1-1), 10.8 g of desired product is obtained.

IR Spectrum CHCl<sub>3</sub>

OH	3612 cm <sup>-1</sup>
15 C=O	1693 cm <sup>-1</sup>
aromatics	1498 cm <sup>-1</sup>

Stage B: N-[[1(benzyloxycarbonyl)-piperidin-3-yl]-oxy]phthalimide.

10.05 g of diethylazodicarboxylate is added at 25°C over 30 minutes to a solution of 10.8 g of the product obtained in Stage A, 8.24 g of N-hydroxyphthalimide and 13.25 g of triphenylphosphine in 225 cm<sup>3</sup> of tetrahydrofuran. Agitation takes place for 4 hours then the solvent is evaporated under reduced pressure. The residue obtained is chromatographed on silica (eluant: ethyl acetate - hexane 1-1) and 13 g of expected product is obtained in the form of 2 diastereoisomers.

IR Spectrum CHCl<sub>3</sub>

CO phthalimide	1790, 1732 cm <sup>-1</sup>
30 CO carbobenzyloxy	1693 cm <sup>-1</sup>

Stage C: O-[1-(benzyloxycarbonyl)-piperidin-3-yl]hydroxylamine hydrochloride.

A solution of 11.9 g of the product obtained in Stage B and 1.46 cm<sup>3</sup> of hydrazine hydrate in 60 cm<sup>3</sup> of ethanol is agitated for one hour at 60°C. The insoluble part is filtered off, followed by washing with ether and the filtrate is evaporated to dryness under reduced pressure. The residue is chromatographed on silica (eluant: ethyl acetate - hexane

4-6) and 6 g of expected product is obtained in the form of the base.

**Preparation of the hydrochloride.**

The product obtained above is dissolved in an ether-  
 5 methanol mixture and the solution is treated with hydrochloric ether. After separating, washing with ether and drying, 6.32 g of the expected hydrochloride is obtained.

IR Spectrum  $\text{CHCl}_3$

	$\text{ONH}_2$	3330, 1586 $\text{cm}^{-1}$
10	CO	1688 $\text{cm}^{-1}$
	phenyl	1498 $\text{cm}^{-1}$

NMR spectrum 250 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )

	1.42-1.74	$\text{H}_4\text{-H}_5$
	3.10-4.9	$\text{H}_2\text{-H}_3$
15	5.13	$\text{CH}_2\text{-Bz}$
	5.23	$\text{NH}_2$
	7.36	benzyl

**EXAMPLE 38:** 9-O-[2-[(2-methoxyethyl)-amino]-ethyl] oxime of  
 3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo-hexo-  
 20 pyranosyl)-oxy]-6-O-methyl-3-oxo erythromycin.

Stage A: 9-O-[2-(bromo)-ethyl] oxime of 3-O-de(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-6-O-methyl erythromycin.

The operation is carried out as in Example 12 by  
 25 reacting the bromine reagent on 3-O-de(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-6-O-methyl erythromycin prepared in Example 3, Stage A. The expected product is obtained.

Stage B: 9-O-[2-[(2-methoxyethyl)-amino]-ethyl] oxime of 3-  
 30 O-de(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-6-O-methyl erythromycin.

0.72 mg of the product obtained in Stage A in 3  $\text{cm}^3$  of 2-methoxyethylamine is agitated for 20 hours at ambient temperature. The solvent is evaporated off under reduced  
 35 pressure, the residue is chromatographed on silica (eluant: ethyl acetate -triethylamine - methanol 9-0.5-0.5) and 730 mg of expected product is obtained which is crystallized from ether.

Stage C: 2'-O-(phenylmethylcarbonate) of 9-O-[2-[(benzyloxy-carbonyl)-(2-methoxyethyl)-amino]-ethyl] oxime of 3-O-de(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-6-O-methyl erythromycin.

5        0.44 cm<sup>3</sup> of benzyl chloroformate dissolved in 5 cm<sup>3</sup> of dioxane is added dropwise to a mixture containing 620 mg of the product obtained in Stage B and 490 mg of potassium carbonate in 10 cm<sup>3</sup> of dioxane. After 3 hours of agitation at ambient temperature, 0.4 cm<sup>3</sup> of the chloroformate and 500  
10 mg of additional potassium carbonate are added and agitation takes place at ambient temperature for 20 hours. 3 cm<sup>3</sup> of water is added, agitation takes place for 30 minutes, followed by extracting with ethyl acetate, drying and the solvent is evaporated off. After chromatographing on silica  
15 (eluant: ethyl acetate), 616 mg of expected product is obtained.

R<sub>f</sub> = 0.27.

Stage D: 2'-O-(phenylmethylcarbonate) of 9-O-[2-[(benzyloxy-carbonyl)-(2-methoxyethyl)-amino]-ethyl] oxime of 3-O-de  
20 [(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-oxy]-6-O-methyl-3-oxo erythromycin.

724 mg of 1-ethyl 3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide (EDAC) is added to 0.670 cm<sup>3</sup> of dimethylsulphoxide in 4 cm<sup>3</sup> of methylene chloride, 616 mg of the product obtained in  
25 Stage C in solution in 4 cm<sup>3</sup> of methylene chloride is added then agitation takes place for 15 minutes while maintaining the temperature at about 16°C. 724 mg of pyridinium trifluoroacetate dissolved in 5 cm<sup>3</sup> of methylene chloride is added dropwise. After 3 hours of agitation, 10 cm<sup>3</sup> of  
30 methylene chloride and 10 cm<sup>3</sup> of water are added, the whole is alkalized to pH = 8 using ammonium hydroxide, followed by decanting, washing with a saturated aqueous solution of sodium chloride, drying and evaporating the solvent. After chromatographing on silica (eluant: ethyl acetate), 369 mg of  
35 expected product is obtained. R<sub>f</sub> = 0.28.

Stage E: 9-O-[2-[(2-methoxyethyl)-amino]-ethyl] oxime of 3-de [(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-oxy]-6-O-methyl-3-oxo erythromycin.

369 mg of the product obtained in Stage D in 10 cm<sup>3</sup> of methanol is hydrogenated (1.5 bar) in the presence of 100 mg of palladium at 9.5% on activated charcoal. The reaction medium is agitated for 20 hours, followed by filtering,  
 5 washing with methanol, the solvent is evaporated off and the residue is chromatographed on silica. 200 mg of expected product is obtained. R<sub>f</sub> = 0.23.

**EXAMPLE 39:** (E) 9-O-[2-[(3-(diethylamino)-propyl)-methyl-amino]-ethyl] oxime of 3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-  
 10 methyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-oxy]-6-O-methyl-3-oxo erythromycin.

7.5 microlitres of formic acid and 14.8 microlitres of formic aldehyde are added to 100 mg of (E) 9-O-[2-[(3-(diethylamino)-propyl)-amino]-ethyl] oxime of 3-de[(2,6-  
 15 dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-oxy]-6-O-methyl-3-oxo erythromycin prepared as indicated in Example 34 in solution in 6 cm<sup>3</sup> of chloroform. The whole is agitated for 1 hour at ambient temperature then heated under reflux for 3 hours, left to return to ambient temperature,  
 20 10 cm<sup>3</sup> of water is added, the reaction medium is alkalized to pH = 9 using soda, extracted with aqueous methylene chloride, the organic phase is dried and the solvent is eliminated under reduced pressure. 96 mg of crude product is collected which is chromatographed on silica (eluant: ethyl  
 25 acetate - triethylamine 95-5). The residue is taken up in methylene chloride, filtered and the solvent is evaporated off. 69 mg of expected product is obtained.

NMR spectrum (ppm)

1.02 (t) 2.52 (q) the NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>'s  
 30 2.35 to 2.75 the NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (6H)'s

By operating as in Example 39, the products of Examples 40 to 43 were prepared using at the start, the products obtained in Examples 23, 24, 26, 13 respectively.

**EXAMPLE 40:** (E) 9-O-[2-(methylpropylamino)-ethyl] oxime of  
 35 3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-oxy]-6-O-methyl-3-oxo erythromycin.

R<sub>f</sub> = 0.39 (AcOEt-TEA 96-4)

**EXAMPLE 41:** (E) 9-O-[2-[[2-(dimethylamino)-ethyl]-methyl-



amino]-ethyl]-oxime 3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-oxy]-6-O-methyl-3-oxo erythromycin.

Rf = 0.25 (Ether iso-MEOH-TEA 80-10-10)

- 5 **EXAMPLE 42:** (E) 9-O-[2-[[3-(dimethylamino)-propyl]-methyl-amino]-ethyl] oxime of 3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-oxy]-6-O-methyl-3-oxo erythromycin.

Rf = 0.30 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MEOH-TEA 94-3-3)

- 10 **EXAMPLE 43:** (E) 9-O-[2-[[2-(1-pyrrolidinyl)-ethyl]-methyl-amino]-ethyl]-oxime of 3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-oxy]-6-O-methyl-3-oxo erythromycin.

Rf = 0.2 (AcOEt-MEOH-TEA 92-5-3)

- 15 **EXAMPLE 44 :** 9-O-((2-méthoxyethoxy)methyl)oxime of 3-deoxy-2,3 didehydro-3-O-de(2,6dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribohexopyranosyl)-6-O-methyl-erythromycine

[alpha]<sub>D</sub> = -32° ( C = 1% CHCl<sub>3</sub>)

- EXAMPLE 45:** 9-O-((2-methyl-4-thiazolyl)methyl)oxime de  
20 -3-de(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribohexopyranosyl)-6-O-methyl-3-oxo-erythromycine

M.P. = 116-118°C

- EXAMPLE 46:** 9-O-((2-methoxyethoxy)methyl)oxime of-3-O-de-(2,6-dideoxy-3 -C-methylalpha-L-ribohexopyranosyl)-3-O-phenyl-  
25 aminocarbonyl)-erythromycine

[alpha]<sub>D</sub> : -18,5° ( C = 1% CHCl<sub>3</sub>)

- EXAMPLE 47:** 3-de(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribohexopyranosyl)oxy-6-O-methyl-3-oxo-erythromycine

- EXAMPLE 48 :** (E) 9-O-(2-(((tetrahydro-2-furanyl)methyl)ethyl) oxime of 3-de(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribohexopyranosyl)oxy)-6-O-methyl-3-oxo-erythromycine

M.P. = 129-131°C

- EXAMPLE 49 :** (E) 9-O-(2-((2-propenyl) amino) de-3-de(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribohexopyranosyl)oxy)-6-O-  
35 methyl-3-oxo-erythromycine

M.P. = 174-176°C

- EXAMPLE 50 :** (Z) 9-oxime of 3-de(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribohexopyranosyl)oxy)-6-O-methyl-3-oxo-

erythromycine

M.P. = 228-230°C

EXAMPLE 51 : (2R)(E)-(2-amino-3-methoxy-3-oxo-propyl) oxime of  
3-de(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribohexopyrano-  
5 syl)oxy)-6-O-methyl-3-oxo-erythromycine

Rf : 0,33 (ETIso-MeOH-TEA 85/10/5)

EXAMPLE 52 : (E)9-O-(2-((3-1H-imidazol-1-yl)propyl)amino)-  
ethyl) oxime of-3-de(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-  
L-ribohexopyranosyl)oxy)-6-O-methyl-3-oxo-erythromycine

10 Rf : 0,4 (CHCl<sub>3</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH 90/10/1)

EXAMPLE 53 : (E)9-O-((2-piperidinyl)methyl)oximede-3-de(2,6-  
dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribohexopyranosyl)oxy)-  
6-O-methyl-3-oxo-erythromycine

Rf : 0,5 (AcOEt-MeOH- TEA 10/5/5 )

15 EXAMPLE 54 : (E)9-O-((3-piperidinyl)oxime of-3-de(2,6-dide-  
oxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribohexopyranosyl)oxy)-6-O-  
methyl-3-oxo-erythromycine

Isomère A

Rf : 0,35 (CHCl<sub>3</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH 92/8/0,5 )

20 EXAMPLE 55 : (E)9-O-((3-piperidinyl)oxime of-3-de(2,6-dide-  
oxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribohexopyranosyl)oxy)-6-O-  
methyl-3-oxo-erythromycine

Isomère B

Rf : 0,32 (CHCl<sub>3</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH 92/8/0,5 )

25 EXAMPLE 56 : (E)9-O-(2-(methyl(2-propenyl)amino)ethyl)oxime of  
3-de(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribohexopyrano-  
syl)oxy)-6-O-methyl-3-oxo-erythromycine

M.P. = 164-166°C

EXAMPLE 57 : (E)9-O-(2-(methylamino)ethyl)oxime of 3-de(2,6-  
30 dideoxy- 3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribohexopyranosyl)oxy)-  
6-O-methyl-3-oxo-erythromycine

M.P. = 163-165°C

EXAMPLE 58 : (E)9-O-(3-(1-(diphenylmethyl)azetidyl)oxime of  
3-de(2,6-dideoxy- 3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribohexopyra-  
35 nosyl)oxy)-6-O-methyl-3-oxo-erythromycine

Rf : 0,2 (ACOEt-TEA 98/2)

EXAMPLE 59 : (E)9-O-((1-methyl-2-piperidinyl)methyl) oxime of  
3-de(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribohexopyrano-

syl)oxy)-6-O-methyl-3-oxo-erythromycine

R<sub>f</sub> : 0,38 (ACOEt-TEA 95/5 )

**EXAMPLE 60** : (E)9-O-((1-azabicyclo(2.2.2)octan-3-yl) oxime of  
3-de(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl- $\alpha$ -L-ribohexopyrano-  
5 syl)oxy)-6-O-methyl-3-oxo-erythromycine  
(dioxalate)

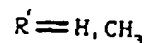
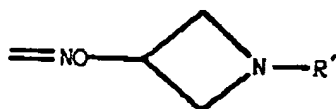
M.P. = 182-184°C

As examples of the products of formula (I), the  
following products can be mentioned, corresponding to the  
10 products of the preceding examples, in which X and X' have  
the following meaning:

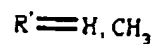
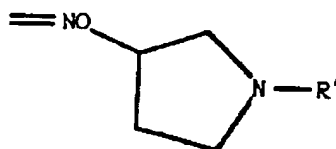
15



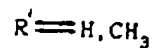
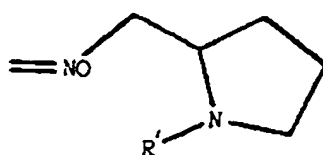
20



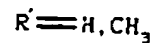
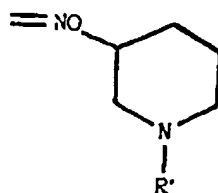
25



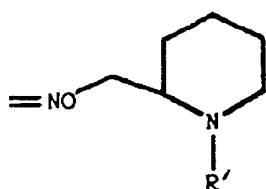
30



35

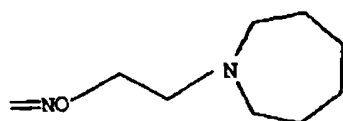


5

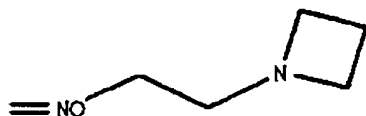


$R' = H, CH_3$

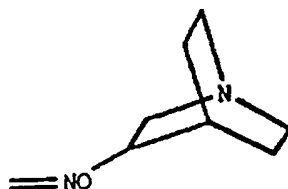
10



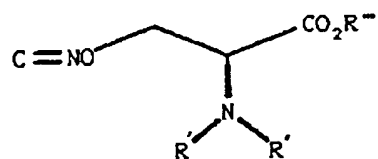
15



20



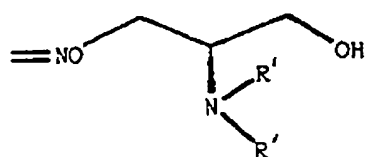
25



$R' = H, CH_3$

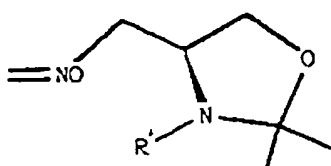
$R''$  amino acid remainder

30

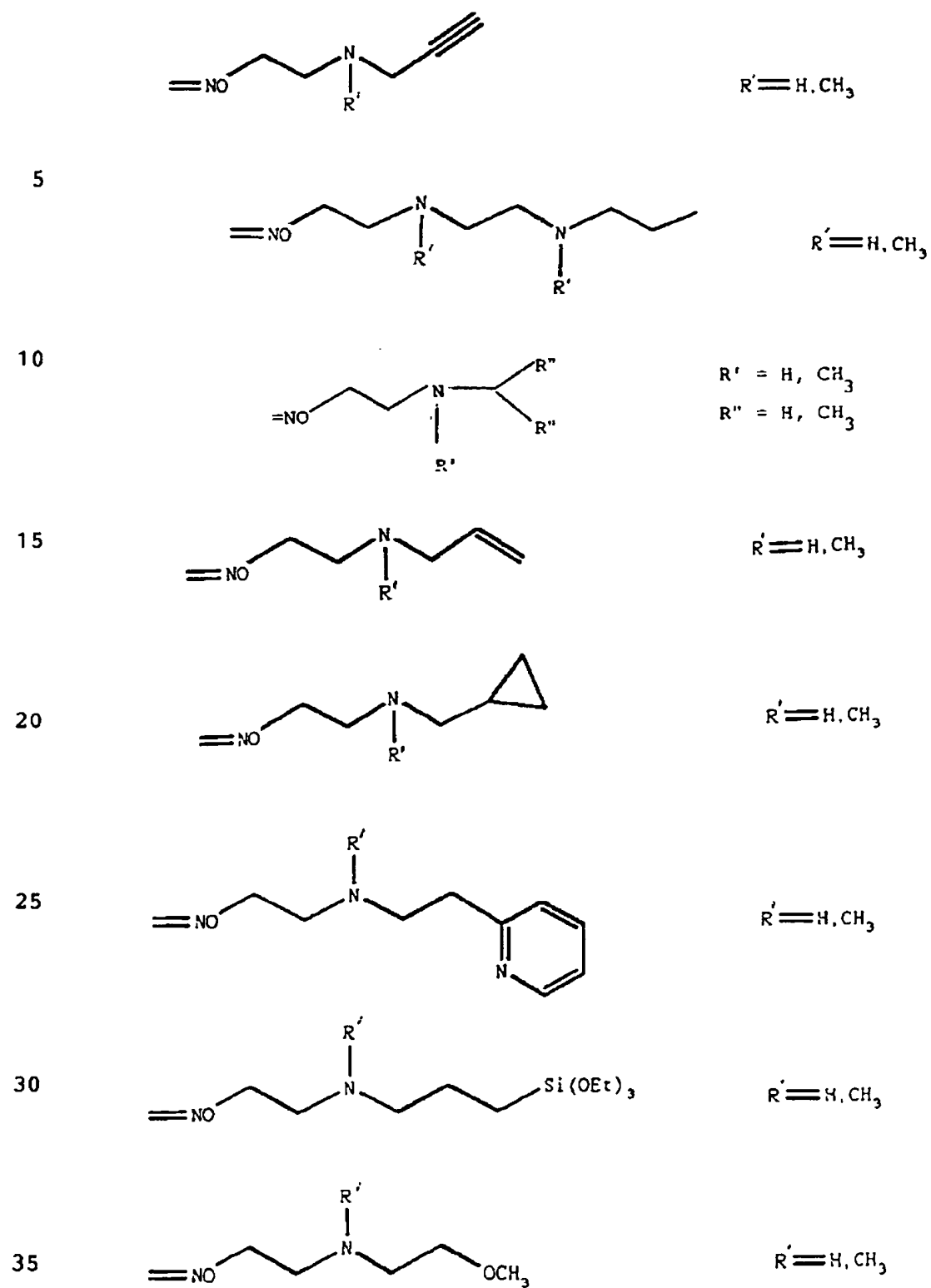


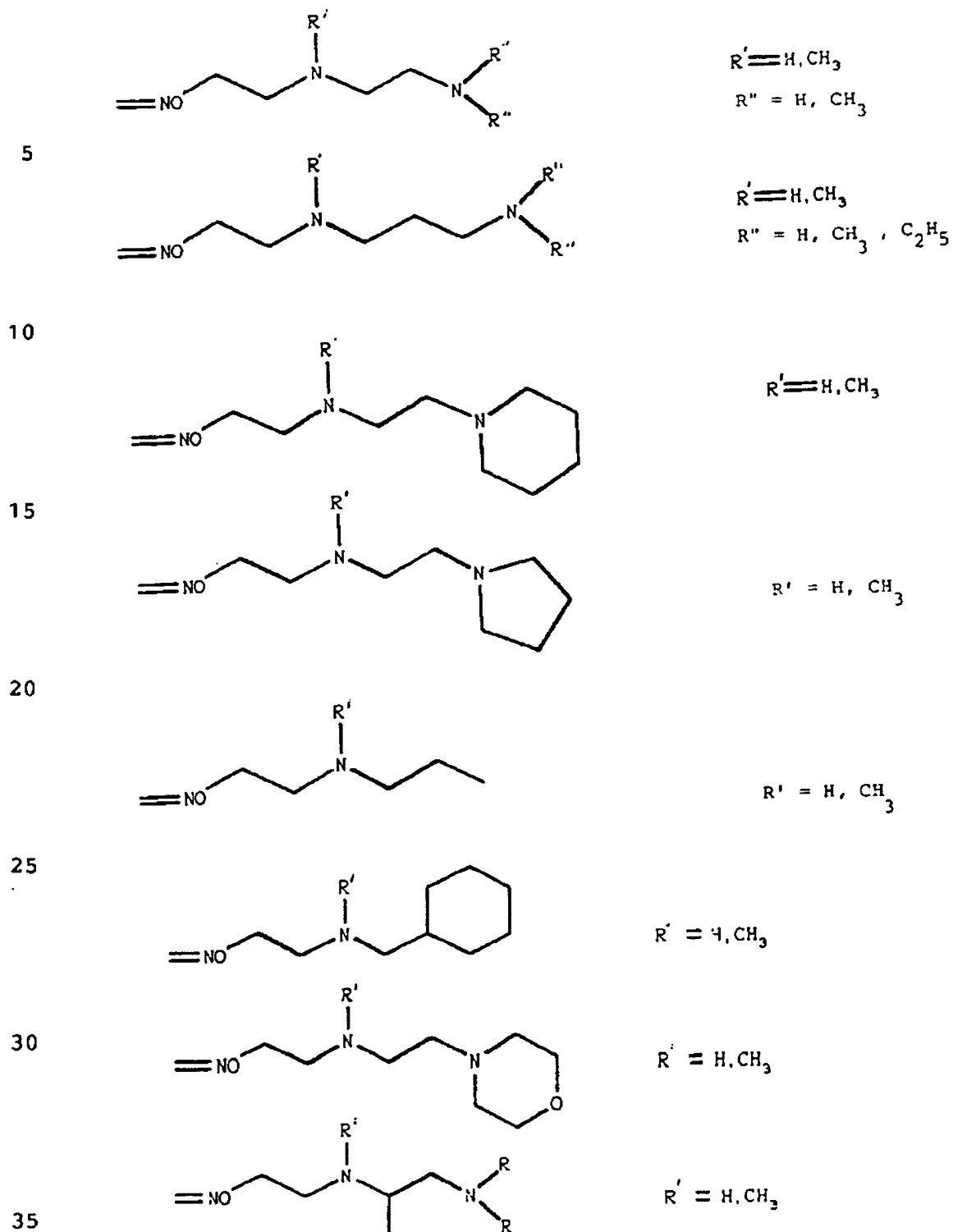
$R' = H, CH_3$

35

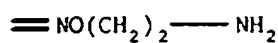
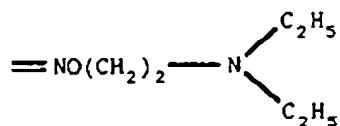
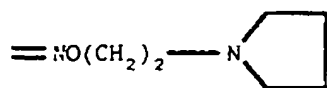


$R' = H, CH_3$

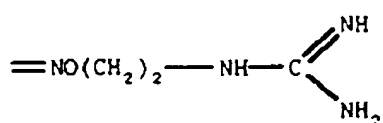




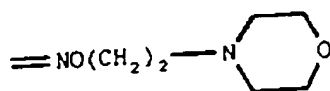
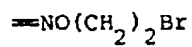
5



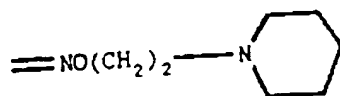
10



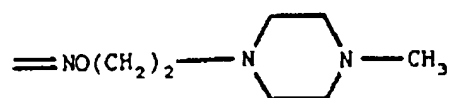
15



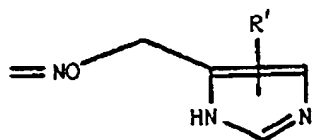
20



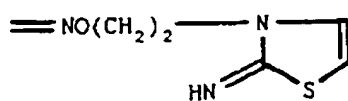
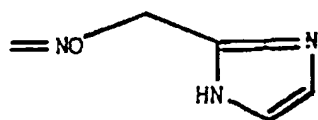
25

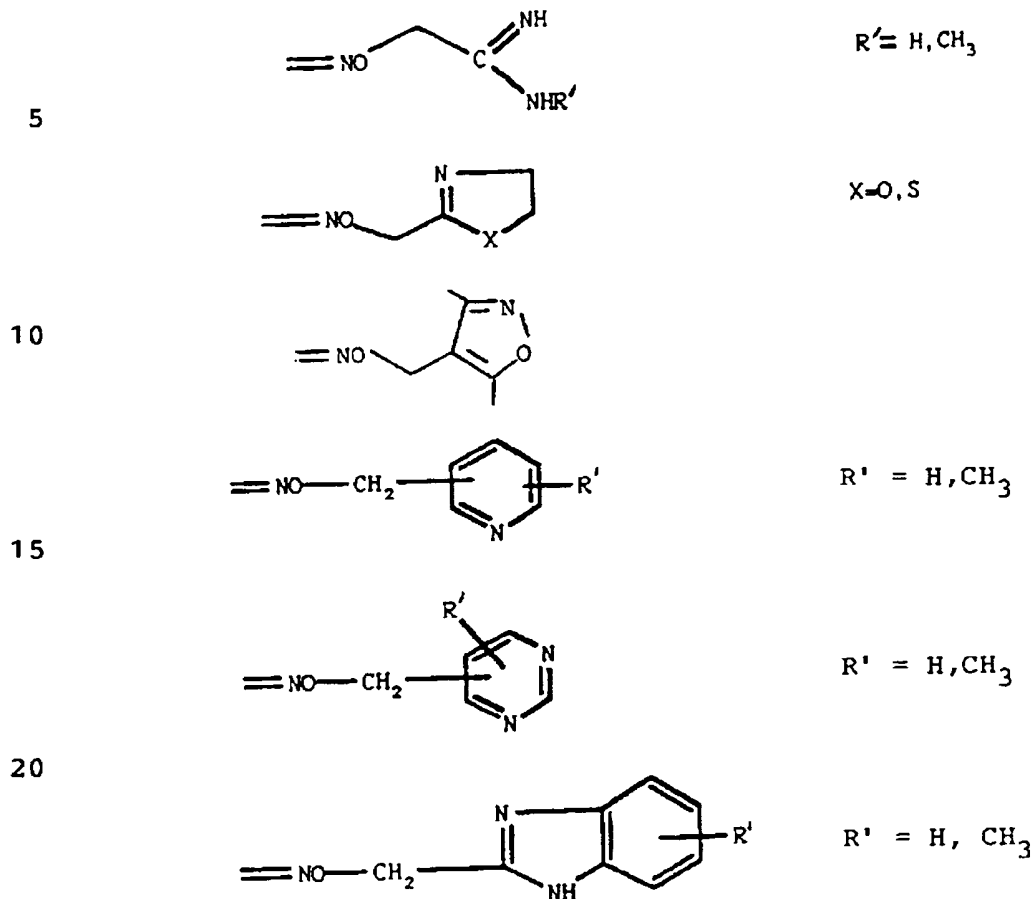


30

 $R' = H, CH_3$ 

35



**EXAMPLES of pharmacological compositions**

Compounds were prepared containing:

Product of Example 1.....	150 mg
Excipient s.q.f.....	1 g
30 Detail of excipient: starch, talc, magnesium stearate	
Product of Example 7. ....	150 mg
Excipient s.q.f.....	1 g
Detail of excipient: starch, talc, magnesium stearate	
35 Product of example 10.....	150 mg
Excipient s.q.f.. ....	1 g
Detail of excipient: starch, talc, magnesium stearate.	



PHARMACOLOGICAL STUDY OF THE PRODUCTS OF THE INVENTION.

## A) Activity in vitro.

## 5 Method of dilutions in liquid medium.

A series of tubes are prepared in which the same quantity of sterile nutritive medium is distributed. Increasing quantities of the product to be studied is distributed in each tube, then each tube is seeded with a  
10 bacterial strain.

After incubating for twenty-four hours in an oven at 37°C, the inhibition of growth is determined by transillumination which allows the minimum inhibiting concentrations (M.I.C.) to be evaluated, expressed in  
15 micrograms/cm<sup>3</sup>.

The following results were obtained:

1) <u>Product of Example 1</u> - Reading after: 24 h.		
	Staphylococcus aureus 011UC4	0.08
20	Staphylococcus aureus 011HT17	0.08
	Staphylococcus aureus 011G025I	1.2
	Streptococcus pyogenes	≤0.01
	group A 02A1UC11	
	Streptococcus agalactiae	≤0.01
25	group B 02B1HT1	
	Streptococcus sp	0.02
	group C 02C0CB3	
	Streptococcus faecalis	0.04
	group D 02D2UC1	
30	Streptococcus faecium	0.04
	group D 02D3HT1	
	Streptococcus sanguis	≤0.01
	02sgGR18	
	Streptococcus mitis	0.02
35	02mitCB1	
	Streptococcus mitis	0.3
	02mitGR16	
	Streptococcus pneumoniae	0.15

	032UC1	
	Streptococcus pneumoniae	2.5
	030SJ1	
	Streptococcus pneumoniae	0.15
5	030SJ5	
2) <u>Product of Example 2</u> - Reading after: 24 h.		
	Staphylococcus aureus 011UC4	0.3
	Staphylococcus aureus 011HT17	0.3
10	Staphylococcus aureus 011G025I	1.25
	Streptococcus pyogenes	0.15
	group A 02A1UC1	
	Streptococcus agalactiae	0.08
	group B 02B1HT1	
15	Streptococcus sp	0.3
	group C 02C0CB3	
	Streptococcus faecalis	0.6
	group D 02D2UC1	
	Streptococcus faecium	0.6
20	group D 02D3HT1	
	Streptococcus sp	0.3
	group G 02G0GR5	
	Streptococcus sanguis	0.3
	02sgGR18	
25	Streptococcus mitis	0.15
	02MitCB1	
	Streptococcus sp	5.0
	group C 02C0CB1	
30 3) <u>Product of Example 7</u> - Reading after: 24 h.		
	Staphylococcus aureus 011UC4	0.15
	Staphylococcus aureus 011HT17	0.08
	Staphylococcus aureus 011G025I	0.3
	Streptococcus pyogenes	≤0.02
35	group A 02A1UC1	
	Streptococcus agalactiae	≤0.02
	group B 02B1HT1	

	Streptococcus sp	0.04
	group C 02C0CB3	
	Streptococcus faecalis	0.04
	group D 02D2UC1	
5	Streptococcus faecium	0.04
	group D 02D3HT1	
	Streptococcus sanguis	2.5
	02sgGR18	
	Streptococcus mitis	≤0.02
10	02mitCB1	
	Streptococcus pneumoniae	≤0.02
	032UC1	
	Streptococcus pneumoniae	0.3
	030SJ5	

15

4) Product of Example 10 - Reading after: 24 h.

	GRAM <sup>+</sup> bacterial strains	
	Staphylococcus aureus 011UC4	0.04
20	Staphylococcus aureus 011HT17	0.04
	Staphylococcus aureus 011G025I	0.04
	Staphylococcus epidermidis 012G011C	0.04
	Streptococcus pyogenes	≤0.02
	group A 02A1UC1	
25	Streptococcus agalactiae	≤0.02
	group B02B1HT1	
	Streptococcus sp	≤0.02
	group C 02C0CB3	
	Streptococcus faecalis	≤0.02
30	group D 02D2UC1	
	Streptococcus faecium	≤0.02
	group D 02D3HT1	
	Streptococcus sp	≤0.02
	group G 02G0GR5	
35	Streptococcus sanguis	0.3
	02sgGR18	
	Streptococcus mitis	≤0.02
	02mitCB1	

	Streptococcus agalactiae	0.3
	group B 02B1SJ1	
	Streptococcus sp	0.15
	group C 02C0CB1	
5	Streptococcus sanguis	0.08
	02sgGR10	
	Streptococcus mitis	0.15
	02mitGR16	
	Streptococcus pneumoniae	≤0.02
10	032UC1	
	Streptococcus pneumoniae	0.3
	030SJ1	
	Streptococcus pneumoniae	0.04
	030SJ5	
15	GRAM <sup>-</sup> bacterial strains	
	Haemophilus influenzae	2.5
	351HT3	
	Haemophilus influenzae	2.5
	351CB12	
20	Haemophilus influenzae	5
	351CA1	
	Haemophilus influenzae	5
	351GR6	
	5) <u>Product of Example 13</u> Reading after: 24 h.	
25	GRAM <sup>+</sup> bacterial strains	
	Staphylococcus aureus 011UC4	0.3
	Staphylococcus aureus 011HT17	0.3
	Staphylococcus aureus 011G025I	1.2
	Staphylococcus epidermidis 012G011C	0.6
30	Streptococcus pyogenes	0.04
	group A 02A1UC1	
	Streptococcus agalactiae	<0.02
	group B 02B1HT1	
	Streptococcus sp	0.08
35	group C 02C0CB3	
	Streptococcus faecalis	0.15
	group D 02D2UC1	
	Streptococcus faecium	0.15

	group D 02D3HT1	
	Streptococcus sp	0.04
	group G 02G0GR5	
	Streptococcus sanguis	≤0.02
5	02sgGR18	
	Streptococcus mitis	0.04
	02mitCB1	
	Streptococcus agalactiae	-
	group B 02B1SJ1	
10	Streptococcus sp	-
	group C 02C0CB1	
	Streptococcus sanguis	2.5
	02sgGR10	
	Streptococcus mitis	-
15	02mitGR16	
	Streptococcus pneumoniae	-
	032UC1	
	Streptococcus pneumoniae	0.6
	030SJ1	
20	Streptococcus pneumoniae	1.2
	030SJ5	

6) Product of Example 36 Reading after: 24 h.

GRAM<sup>+</sup> bacterial strains

25	Staphylococcus aureus 011UC4	1.2
	Staphylococcus aureus 011HT17	0.3
	Staphylococcus aureus 011G025I	-
	Staphylococcus epidermidis 012G011C	2.5
	Streptococcus pyogenes	0.15
30	group A 02A1UC1	
	Streptococcus agalactiae	0.04
	group B 02B1HT1	
	Streptococcus sp	0.3
	group C 02C0CB3	
35	Streptococcus faecalis	0.3
	group D 02D2UC1	
	Streptococcus faecium	0.15
	group 02D3HT1	

	Streptococcus sp	0.3
	group G 02G0GR5	
	Streptococcus sanguis	-
	02sgGR18	
5	Streptococcus mitis	0.08
	02mitCB1	
	Streptococcus agalactiae	-
	group B 02B1SJ1	
	Streptococcus sp	-
10	group C 02C0CB1	
	Streptococcus sanguis	-
	02sgGR10	
	Streptococcus mitis	-
	02mitGR16	
15	Streptococcus pneumoniae	0.08
	032UC1	
	Streptococcus pneumoniae	-
	030SJ1	
	Streptococcus pneumoniae	-
20	030SJ5	

7) Product of Example 37 Reading after: 24 h.

GRAM<sup>+</sup> bacterial strains

	Staphylococcus aureus 011UC4	0.15
25	Staphylococcus aureus 011HT17	0.08
	Staphylococcus aureus 011G025I	-
	Staphylococcus epidermidis 012G011C	0.15
	Streptococcus pyogenes	0.04
	group A 02A1UC1	
30	Streptococcus agalactiae	≤0.02
	group B 02B1HT1	
	Streptococcus sp	0.04
	group C 02C0CB3	
	Streptococcus faecalis	0.08
35	group D 02D2UC1	
	Streptococcus faecium	0.08
	group D 02D3HT1	
	Streptococcus sp	0.04

	group G 02G0GR5	
	Streptococcus sanguis	1.2
	02sgGR18	
	Streptococcus mitis	0.04
5	02mitCB1	
	Streptococcus agalactiae	1.2
	group B 02B1SJ1	
	Streptococcus sp	1.2
	group C 02C0CB1	
10	Streptococcus sanguis	0.6
	02sgGR10	
	Streptococcus mitis	0.3
	02mitGR16	
	Streptococcus pneumoniae	≤0.02
15	032UC1	
	Streptococcus pneumoniae	2.5
	030SJ1	
	Streptococcus pneumoniae	0.3
	030SJ5	

#### 20 B) Activity in vivo.

##### Experimental infection with Staphylococcus aureus

The action of the product of Example 2 is studied by an experimental infection with Staphylococcus aureus on mice.

Batches of ten male mice weighing from 18 to 20 g are  
 25 infected by intraperitoneal injection of 0.5 cm<sup>3</sup> of a 22 hour culture medium at pH 7 of the Staphylococcus aureus strain No. 54,146, diluted to 1/6 with physiological water.

A determined quantity of the product is administered per os at the time of infection and 4 hours after infection.

30

35

The following results are obtained:

ANIMAL MORTALITY					
5	DOSE	D1	D2	D3	SURVIVING
	in mg	24 h	48 h	72 h	AFTER 3 DAYS
10	Control	9			1/10
	0.1	7	3		0/10
	0.3	1	1	2	6/10
	1	0			10/10
	3	0			10/10

DP<sub>50</sub> Total administration: 12.49 mg/kg

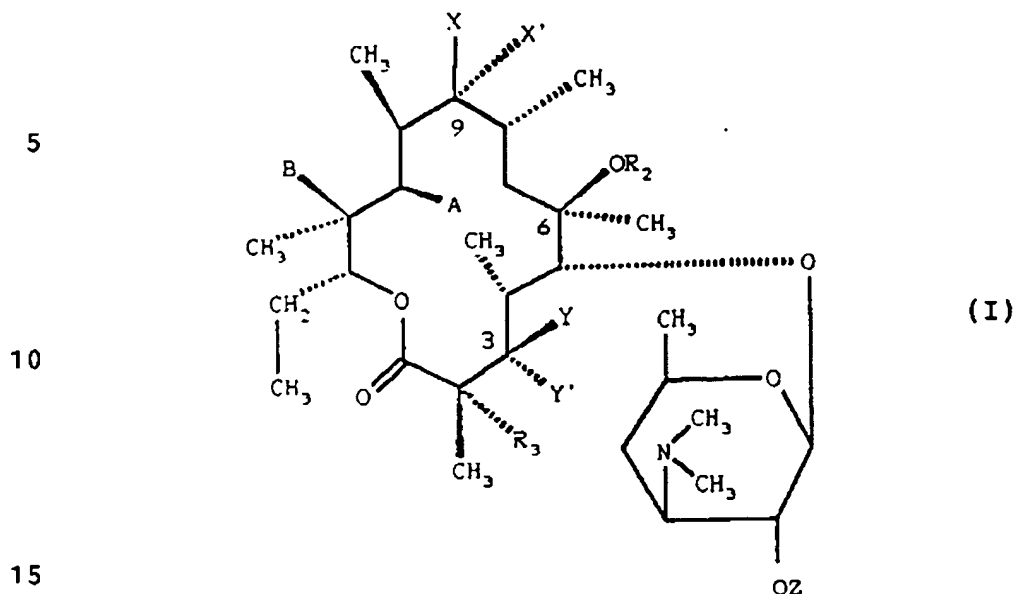
15 (Reed and Muench method).

Conclusion: the products of the invention show a good antibiotic activity in vivo.



CLAIMS

1) The compounds of formula (I):

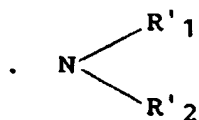


in which,

either X and X' form with the carbon atom to which they are linked a C=O or C=NOR group, in which R represents:

- a hydrogen atom,
- 20 - a heterocyclic radical containing at least one nitrogen atom and optionally another heteroatom, mono or bicyclic, saturated or unsaturated, aromatic or non-aromatic containing up to 12 links, optionally substituted on the nitrogen atom by an alkyl radical containing up to 4 carbon atoms,
- 25 - a linear, branched or cyclic alkyl, alkenyl or alkynyl radical containing up to 18 carbon atoms optionally substituted by one or more groups:
  - . hydroxyl,
  - . halogen,
  - 30 . cyano,
  - . nitro,
  - . amidinyl,
  - . guanidinyl,
  - . heterocyclic, as defined previously,
  - 35 . alkyloxy, alkenyloxy or alkynyloxy having at most 6 carbon atoms,
  - . alkylthio, alkenylthio or alkynylthio having at most 6

- carbon atoms, the sulphur atom being optionally oxidized into sulphoxide or sulphone,
- . aryl, aralkyl,
  - . aryloxy, aralkyloxy,
  - 5 . arylthio, aralkylthio, the sulphur atom being optionally oxidized into sulphoxide or sulphone, (each of these alkyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, alkylthio, alkenylthio or alkynylthio, aryl, aralkyl, aryloxy, aralkyloxy, arylthio or aralkylthio radicals being optionally
  - 10 substituted by one or more of the following groups: hydroxy, alkyloxy, alkylthio having 1 to 6 carbon atoms, alkenylthio, alkynylthio having up to 6 carbon atoms, amino, monoalkyl-amino having up to 6 carbon atoms, dialkylamino having up to 12 carbon atoms, an amidinyl, guanidinyl radical, a
  - 15 heterocyclic radical as defined previously, aryl, aryloxy, arylthio, aralkyl, aralkyloxy and aralkylthio radicals also being optionally substituted by the following radicals: methyl, ethyl, propyl, carbamoyl, aminomethyl, dimethylaminomethyl, aminoethyl, dimethylaminoethyl,
  - 20 carboxyl, methyloxycarbonyl, ethyloxycarbonyl)

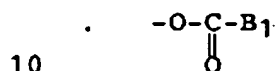


in which:

- 25 either R'<sub>1</sub> and R'<sub>2</sub>, identical or different, represent a hydrogen atom, a linear, branched or cyclic alkyl, alkenyl or alkynyl radical, containing up to 18 carbon atoms, an aryl or aralkyl radical, each of these R'<sub>1</sub> and R'<sub>2</sub> radicals being optionally substituted by one or more of the following
- 30 radicals: hydroxy, alkyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, alkylthio, alkenylthio or alkynylthio containing up to 8 carbon atoms, amino, monoalkylamino containing up to 4 carbon atoms, dialkylamino containing up to 8 carbon atoms, cyano, free, esterified or salified carboxyl, acyl or carbamoyl,
- 35 containing up to 8 carbon atoms, by an Si(alk)<sub>3</sub> or Si(Oalk)<sub>3</sub> radical in which alk represents an alkyl radical containing up to 4 carbon atoms, by a heterocyclic radical as defined previously,

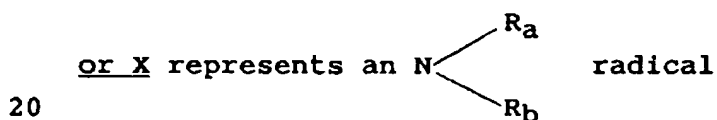
or  $R'_1$  and  $R'_2$  form with the nitrogen atom to which they are linked a mono or bicyclic heterocycle radical optionally containing another heteroatom, saturated or unsaturated, aromatic or non-aromatic, containing up to 12 links;

- 5 . a quaternary ammonium group,  
 . 1,2-epoxyethyl or 2,2-dimethyl-1,2-epoxyethyl or a radical resulting from the opening of this group by a nucleophile reagent,



in which  $B_1$  represents either an alkyl or alkyloxy radical having at most 6 carbon atoms, or an aryl, aralkyl, aryloxy or aralkyloxy radical,

- . free or protected formyl, free, esterified or salified  
 15 carboxyl, thiocyanate, acyl or carbamoyl,  
 .  $(CH_2)_nR'$ ,  $R'$  representing the remainder of an amino acid, and  $n$  representing an integer comprised between 0 and 6,



- $R_a$  and  $R_b$ , identical or different from each other, representing a hydrogen atom or a hydrocarbonated radical containing up to 18 carbon atoms, optionally containing one or more heteroatoms, optionally substituted by one or more  
 25 functional groups, or by a heterocyclic radical containing at least one nitrogen atom and optionally another heteroatom chosen from oxygen, sulphur and nitrogen, mono or bicyclic, saturated or unsaturated, aromatic or non-aromatic containing up to 12 links, optionally substituted on the nitrogen atom  
 30 by an alkyl radical containing up to 4 carbon atoms,  
 -  $R_a$  and  $R_b$  optionally being able to form with the nitrogen atom to which they are linked a heterocycle radical, containing at least one nitrogen atom and optionally another heteroatom chosen from oxygen, sulphur and nitrogen, mono or  
 35 bicyclic, saturated or unsaturated, aromatic or non-aromatic, containing up to 12 links,  
 -  $R_a$  and  $R_b$  being able to form with radical A a 9-N 11-0 ring,

and X' represents a hydrogen atom,

Y and Y', identical or different from X and X', have the meaning of X and X'

B represents a hydrogen atom or an  $OR_4$  radical,  $R_4$

5 representing a hydrogen atom, or forms with A a carbonate or carbamate radical,

A forms with the carbon which carries it and the carbon in position 10, a bond double,

or A represents an  $OR'_4$  radical,  $R'_4$  representing a hydrogen

10 atom, or forms with B a carbonate radical,

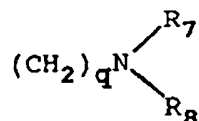
or A represents an  $NR'_5$  radical,

$R'_6$

$R'_5$  representing a C=O group forming with B a carbamate

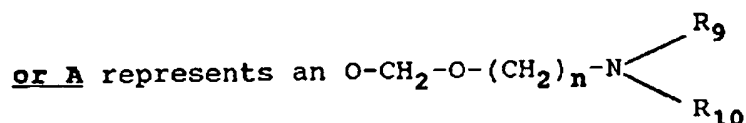
group,  $R'_6$  representing a hydrogen atom or an alkyl,

15 aralkyl or alkyloxy radical having up to 12 carbon atoms or a group:



20  $R_7$  and  $R_8$ , identical or different, representing a hydrogen atom or an alkyl or aralkyl radical, containing up to 18 carbon atoms, or forming with the nitrogen atom a heterocycle as defined previously, q representing an integer comprised between 1 and 6,

25



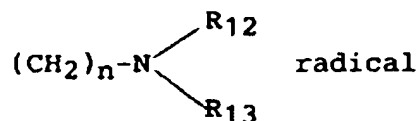
$R_9$  and  $R_{10}$  representing a hydrogen atom or an alkyl radical containing up to 8 carbon atoms, or forming with the nitrogen

30 atom a heterocycle as defined previously, n representing an integer comprised between 1 and 6,

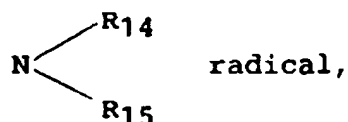
R<sub>2</sub> represents an alkyl radical containing up to 8 carbon atoms, or a  $CONH_2$  or  $CONHCOR_{11}$  or  $CONHSO_2R_{11}$  in which  $R_{11}$  represents a hydrocarbonated radical containing up to 18

35 carbon atoms comprising optionally one or more heteroatoms,

R<sub>3</sub> in alpha or beta position represents a hydrogen atom or an alkyl radical, containing up to 8 carbon atoms or a



in which  $\text{R}_{12}$  and  $\text{R}_{13}$  represent a hydrogen atom, an alkyl radical containing up to 8 carbon atoms or form with the nitrogen atom a heterocycle as defined previously,  $n$  representing an integer comprised between 1 and 6 or an



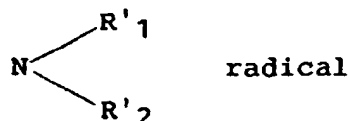
10

$\text{R}_{14}$  and  $\text{R}_{15}$ , identical or different, representing a hydrogen atom or an alkyl radical containing up to 8 carbon atoms or a heteroatom or an alkyl or alkyloxy radical containing up to 8 carbon atoms,

15  $\underline{Z}$  represents a hydrogen atom or the remainder of a carboxylic acid containing up to 18 carbon atoms, the oximes that can be represented by  $X$  and  $X'$  or  $Y$  and  $Y'$  can be of syn or anti configuration, as well as the addition salts with acids of the compounds of formula (I).

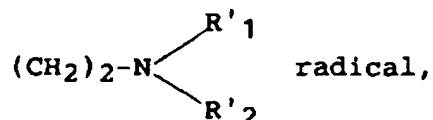
20 2) The compounds of formula (I) as defined in claim 1 in which  $X$  and  $X'$  form with the carbon atom to which they are linked a  $\text{C}=\text{NOR}$  group,  $R$  keeping the same meaning as in claim 1.

3) The compounds of formula (I) as defined in claim 2 in which  $R$  represents an alkyl radical containing up to 6 carbon atoms substituted by an



30  $\text{R}'_1$  and  $\text{R}'_2$  keeping the same meaning as in claim 1.

4) The compounds of formula (I) as defined in claim 3 in which the  $R$  radical is an



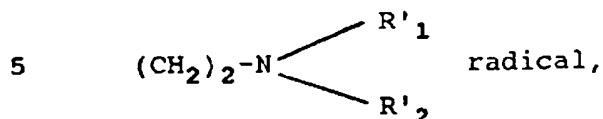
35

$\text{R}'_1$  and  $\text{R}'_2$  representing an alkyl radical containing up to 4 carbon atoms.

5) The compounds of formula (I) as defined in claim 4 in

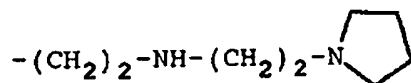
which R represents a  $(\text{CH}_2)_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$  radical.

6) The compounds of formula (I) as defined in claim 3 in which the R radical is a



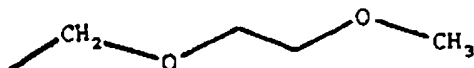
$\text{R}'_1$  representing a hydrogen atom and  $\text{R}'_2$  representing an alkyl radical containing up to 4 carbon atoms substituted by a heterocycle radical containing at least one nitrogen atom.

10 7) The compounds of formula (I) as defined in claim 6 in which R represents a radical



15 8) The compounds of formula (I) as defined in claim 2 in which R represents an alkyl radical containing up to 6 carbon atoms, substituted by an alkyloxy radical containing up to 6 carbon atoms optionally substituted by a methoxy radical.

9) The compounds of formula (I) as defined in claim 6 in  
20 which R represents a radical:



25

10) The compounds of formula (I) as defined in claim 2 in which R represents a heterocycle containing at least one nitrogen atom.

11) The compounds of formula (I) as defined in claim 10 in  
30 which R represents a 3-piperidinyl radical.

12) The compounds of formula (I) as defined in claim 1 in which X and X' form with the carbon atom to which they are linked a C=O group.

13) The compounds of formula (I) as defined in claim 1 in  
35 which X and X' and Y and Y' form a C=O group.

14) The compounds of formula (I) as defined in any one of claims 1 to 11 in which Y and Y' form a C=NOR group, R keeping its previous meaning and notably a benzyl radical.

15) The compounds of formula (I) as defined in any one of claims 1 to 14 in which  $R_2$  represents an alkyl radical containing 1 to 4 carbon atoms.

16) The compounds of formula (I) as defined in claim 15,  
5 in which  $R_2$  represents a methyl radical.

17) The compounds of formula (I) as defined in any one of claims 1 to 16 in which  $R_3$  represents a hydrogen atom (alpha or beta).

18) The compounds of formula (I) as defined in any one of  
10 claims 1 to 17 in which A represents an OH radical.

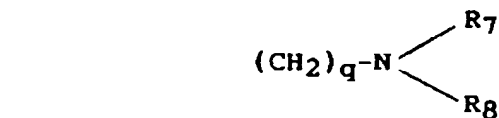
19) The compounds of formula (I) as defined in any one of claims 1 to 18 in which B represents an OH radical.

20) The compounds of formula (I) as defined in any one of claims 1 to 17, in which A and B form a cyclic 11,12-  
15 carbonate group.

21) The compounds of formula (I) as defined in any one of claims 1 to 17 in which A and B form a divalent radical



$R'_6$  representing a hydrogen atom or an alkyl, aralkyl  
25 or alkyloxy radical having up to 12 carbon atoms or a group:



$R_7$  and  $R_8$ , identical or different, representing a hydrogen atom or an alkyl or aralkyl radical, containing up to 18 carbon atoms, or forming with the nitrogen atom a heterocycle as defined previously, and  $q$  represents an integer comprised  
35 between 1 and 6,

22) The compounds of formula (I) as defined in claim 21 in which  $R'_6$  represents an aralkyl radical containing up to 12 carbon atoms.

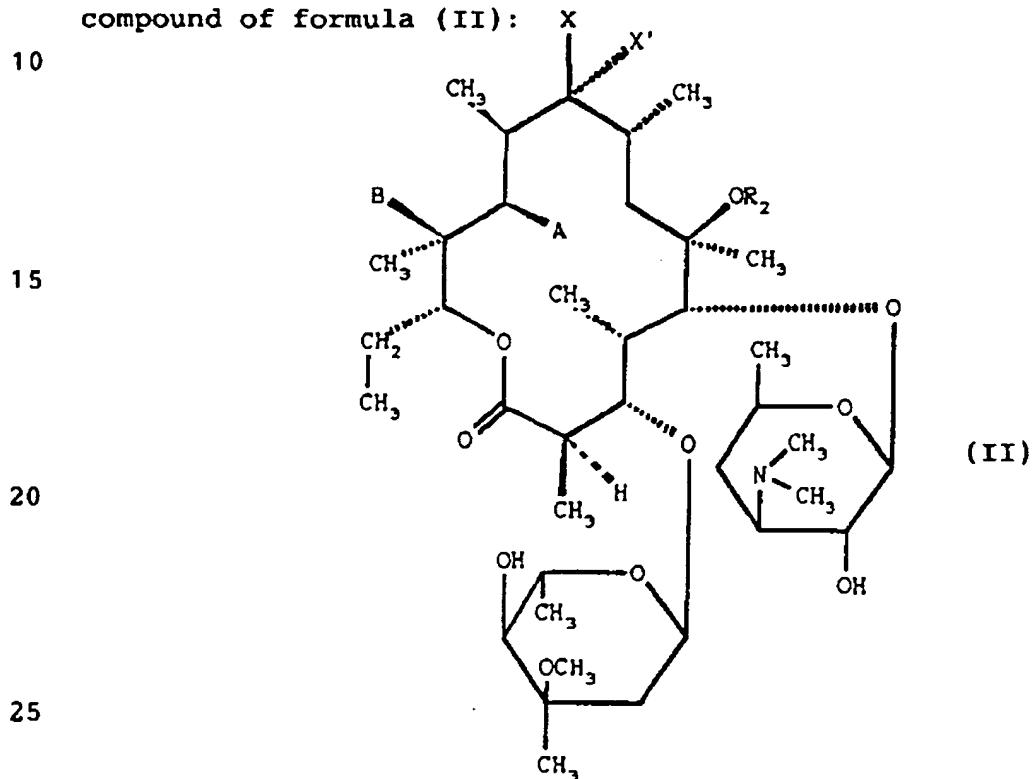
- 23) The compounds of formula (I) as defined in claim 21 in which R'<sub>6</sub> represents a (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> radical.
- 24) The compounds of formula (I) as defined in any one of claims 1 to 23 in which Z represents a hydrogen atom.
- 5 25) The compound of formula (I) as defined in claim 1 the name of which follows:  
- 9-[O-[2-(dimethylamino)-ethyl]-oxime] of 3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl 3-O-methyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-oxy]-6-O-methyl-3-oxo erythromycin.
- 10 26) The compound of formula (I) as defined in claim 1 the name of which follows:  
- 11,12-dideoxy-3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl 3-O-methyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-oxy]-6-O-methyl-3-oxo-12,11-[oxycarbonyl-[(4-phenylbutyl)-imino]] erythromycin.
- 15 27) The compounds of formula (I) as defined in claim 1 the names of which follow:  
- 9-[O-[(2-methoxy-ethoxy)-methyl]-oxime] of 3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl 3-O-methyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-oxy]-6-O-methyl 3-oxo erythromycin,  
20 - 3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl 3-O-methyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-oxy]-6-O-methyl 3-oxo erythromycin,  
- cyclic 11,12-carbonate of 3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl 3-O-methyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-oxy]-6-O-methyl 3-oxo erythromycin.
- 25 28) The compounds of formula (I) as defined in claim 1, the names of which follow:  
- (E) 9-O-[2-[[2-(1-pyrrolidinyl)-ethyl]-amino]-ethyl]-oxime of 3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl 3-O-methyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-oxy]-6-O-methyl 3-oxo erythromycin,  
30 - (E) 9-O-(3-piperidinyl)-oxime of 3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl 3-O-methyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-oxy]-6-O-methyl-3-oxo erythromycin,  
- (E) 9-O-[2-(dimethylamino)-ethyl]-oxime of 3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl 3-O-methyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-oxy]-11-deoxy-10,11-didehydro-6-O-methyl 3-oxo erythromycin.
- 35 29) As medicaments, the compounds of formula (I) as defined in any one of claims 1 to 25 as well as their addition salts with pharmaceutically acceptable acids.



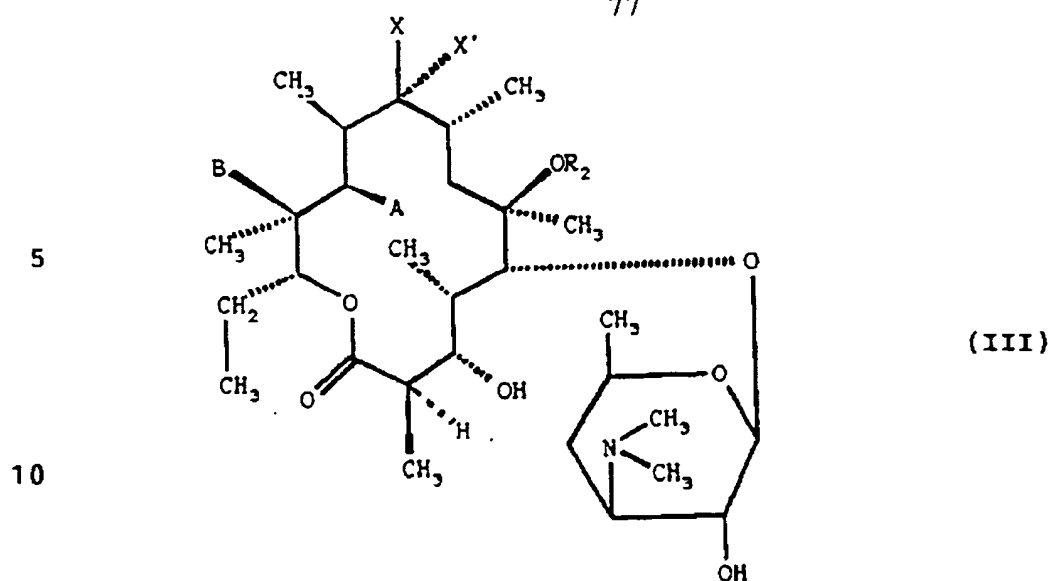
30) As medicaments, the compounds of formula (I) as defined in any one of claims 25 to 28, as well as their addition salts with pharmaceutically acceptable acids.

31) The pharmaceutical compositions containing as active ingredient at least one medicament defined in claim 29 or 30.

32) Preparation process for compounds of formula (I) as defined in one any of claims 1 to 28, characterized in that a compound of formula (II):

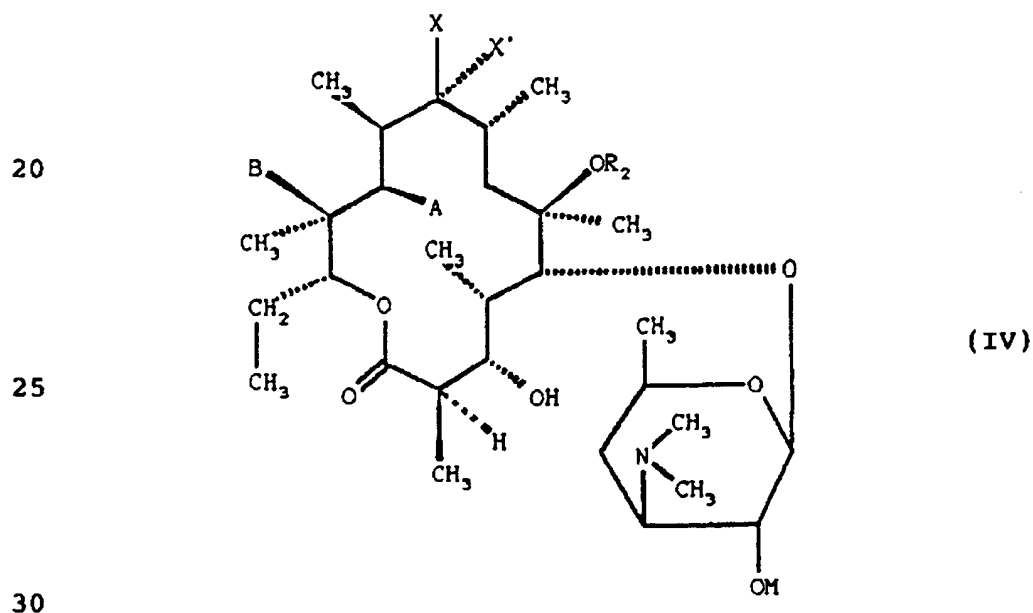


in which X, X', R<sub>2</sub>, B and A keep their previous meaning, is subjected to the action of an acid in an aqueous medium in order to obtain the compound of formula (III):



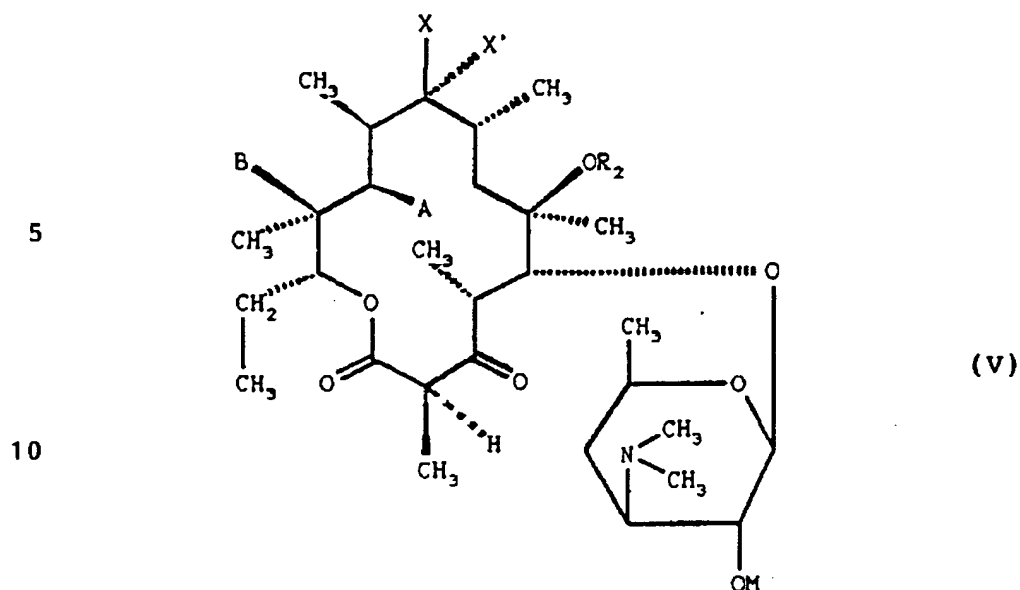
which is subjected to the action of a blocking agent of the hydroxyl function in position 2', in order to obtain a

15 compound of formula (IV):

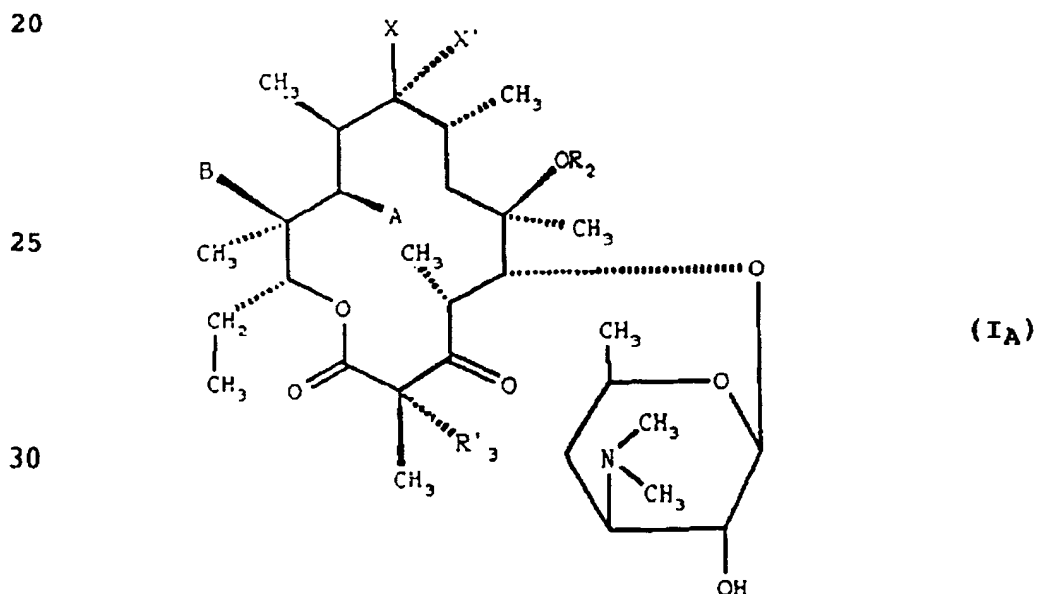


in which OM represents a blocked hydroxyl group, and the other substituents keep their previous meaning, which is subjected to the action of an oxidizing agent of the hydroxyl function in position 3, in order to obtain the compound of

35 formula (V):



which is subjected, if desired, to the action of a reagent  
 15 capable of introducing the  $R'_3$  radical,  $R'_3$  having the same  
 value as  $R_3$  with the exception of hydrogen, then either if  
 appropriate to the action of a releasing agent of the  
 hydroxyl function in position 2' in order to obtain the  
 compound of formula ( $I_A$ ):



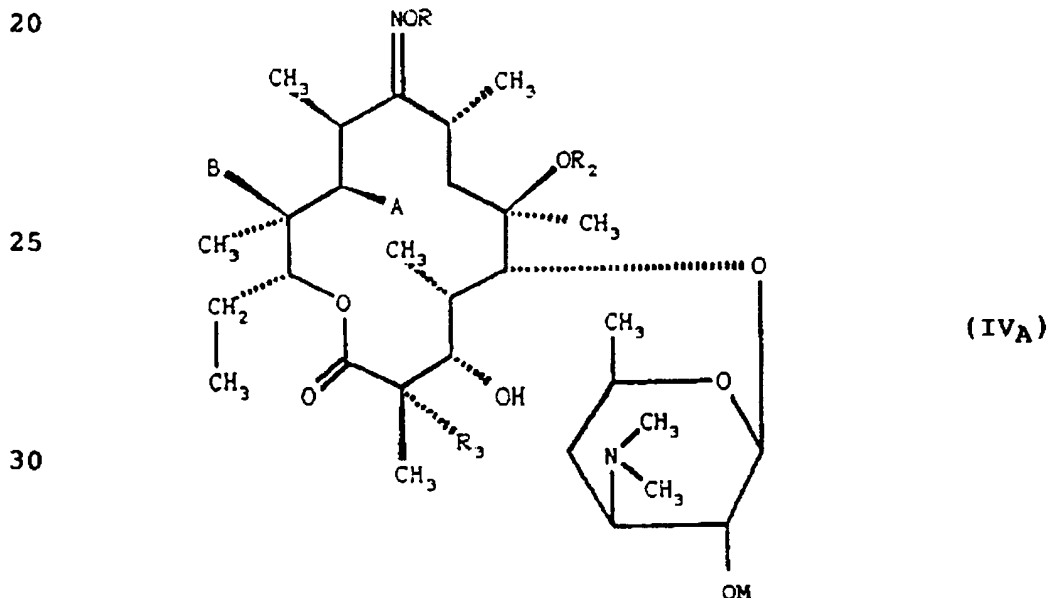
that is a compound of formula (I) in which Y and Y' form with  
 35 the carbon atom to which they are linked a ketone function,  
 then if desired, this compound of formula ( $I_A$ ) is subjected  
 to the action of an oximation agent of the ketone or beta-  
 keto ester in order to obtain the desired compound of formula

(I), then if desired the compound obtained is subjected to the action of an esterification agent of the hydroxyl in position 2', or first to the action of an oximation agent of the ketone or beta-keto ester function, and then if

- 5 appropriate to the action of a releasing agent of the hydroxyl function in position 2' in order to obtain the desired compound of formula (I) then if desired the compound of formula (I) thus obtained is subjected to the action of an acid in order to form the salt.

10 33) As new industrial products, the compounds of formulae (II), (III), (IV) and (V) defined in claim 32.

34) Variant of the process of claim 32 for preparing the products of formula (I) in which X and X' form a C=NOR group, characterized in that the product of formula (IV<sub>A</sub>) used in  
 15 which X and X' represent the C=N-OR group is prepared from the corresponding ketone of formula (II) by the action of NH<sub>2</sub>OR in an acid medium, in order to obtain according to the pH of the reaction the corresponding product of formula (IV<sub>A</sub>) saturated or unsaturated in position 10(11):



A representing an OH radical if there is no unsaturation in  
 35 position 10(11) or representing a hydrogen atom if there is an unsaturation in position 10(11), R, R<sub>2</sub> and Z keeping the same meaning as previously.

35) Variant of the process according to claim 32, for

preparing the compounds of formula (I) in which X and X' form a C=NOR group, R being defined as previously, characterized in that a compound of formula (I<sub>A</sub>) in which X and X' form a keto group is subjected to the action of the compound of  
 5 formula NH<sub>2</sub>OR in order to obtain the corresponding compound of formula (I), in which X and X' form a C=NOR group and Z represents a hydrogen atom then, if appropriate, the compound is esterified or salified.

36) Process according to claim 32, characterized in that  
 10 the product of formula (II) used at the start does not carry an unsaturation in position 10(11).

37. Process according to any of Claims 32, 34, 35 or 36, substantially as described herein by way of Example.

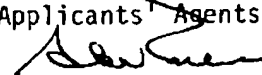
38. Product of a process according to any of Claims 32 or 34-37.

39. Compounds of formula (I) as defined in any one of Claims 1 to 28, substantially as described herein by way of Example.

40. Pharmaceutical compositions according to Claim 31, substantially as described herein by way of Example.

DATED THIS 20th day of November 1991

BY : TOMKINS & CO.,  
 Applicants' Agents

SIGNED :   
 5, Dartmouth Road,  
 Dublin, 6.





⑪ Numéro de publication : **0 487 411 A1**

12

## DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

②① Numéro de dépôt : 91403119.0

⑤ Int. Cl.<sup>5</sup>: **C07H 17/08**, **A61K 31/70**

(22) Date de dépôt : 20.11.91

③ Priorité : 21.11.90 FR 9014499  
27.05.91 FR 9106333  
29.08.91 FR 9110728

④3 Date de publication de la demande :  
27.05.92 Bulletin 92/22

⑧4 Etats contractants désignés :  
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

71 Demandeur : ROUSSEL-UCLAF  
35, Boulevard des Invalides  
F-75007 Paris (FR)

**(72) Inventeur : Agouridas, Constantin**  
**107, Boulevard de Strasbourg**  
**F-94130 Nogent sur Marne (FR)**

**Inventeur : Benedetti, Yannick**  
**2, Allée de la 2ème DB**  
**F-93110 Rosny sous Bois (FR)**  
**Inventeur : Chantot, Jean-François**  
**2, Allée Eole**  
**F-77410 Gressy en France (FR)**  
**Inventeur : Denis, Alexis**

Inventeur : Denis, Alexis  
4, rue Lebrun

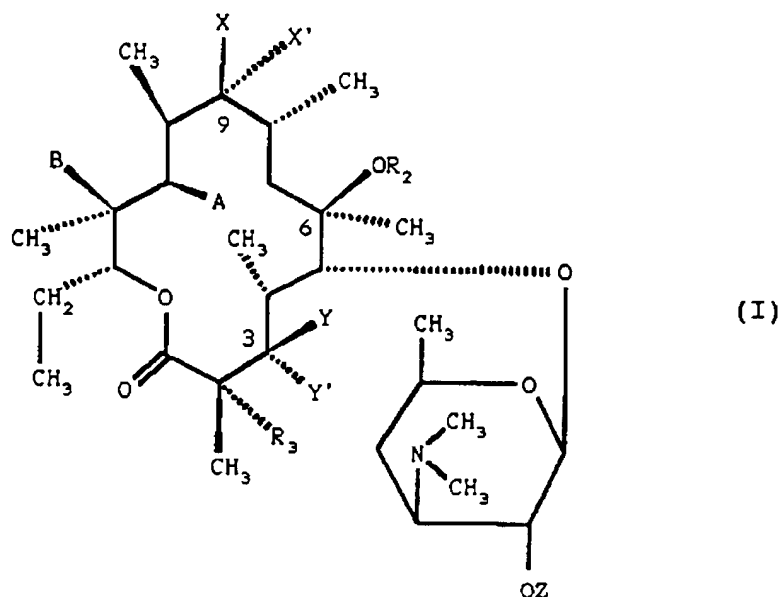
**F-75013 Paris (FR)**  
Inventeur : **Fromentin, Claude**

**16, rue de Flandres  
F-75019 Paris (FR)  
Inventeur : Le Martret, Odile  
42, Avenue de Versailles  
F-75016 Paris (FR)**

⑦4 Mandataire : Tonnellier, Marie-José et al  
111, route de Noisy B.P. no 9  
F-93230 Romainville (FR)

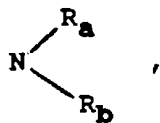
**(54) Nouveaux dérivés de l'érythromycine, leur procédé de préparation, les nouveaux intermédiaires obtenus et leur application comme médicaments.**

(57) L'invention concerne les composés (I) :



dans laquelle,

— ou bien X et X' forment C=O ou C=NOR avec R=H, hétérocycle, alkyle, alkenyle, alkynyle, éventuellement substitué,  
ou bien X représente un radical



$\text{R}_a, \text{R}_b$  représentant H ou radical hydrocarboné ou formant avec N un hétérocycle, ou avec A un cycle 9-N, 11-0

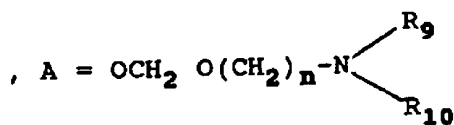
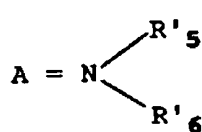
et  $\text{X}' = \text{H}$ ,

— Y et Y' même signification que X et X',

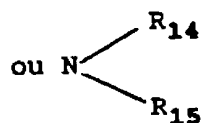
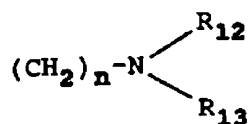
— B = H,  $\text{OR}_4$ ,  $\text{R}_4 = \text{H}$  ou forme avec A un carbonate ou un carbamate,

— A forme avec C une double liaison ou

— A =  $\text{OR}'_4$ ,  $\text{R}'_4 = \text{H}$  ou forme avec B un carbonate



$\text{R}_2 = \text{alc}$  ou  $\text{CONH}_2$ ,  $\text{CONHCOR}_{11}$  ou  $\text{CONHSO}_2\text{R}_{11}$ ,  $\text{R}_{11}$  hydrocarboné jusqu'à 18 c.  
 $\text{R}_3 = \text{H}$  alkyle



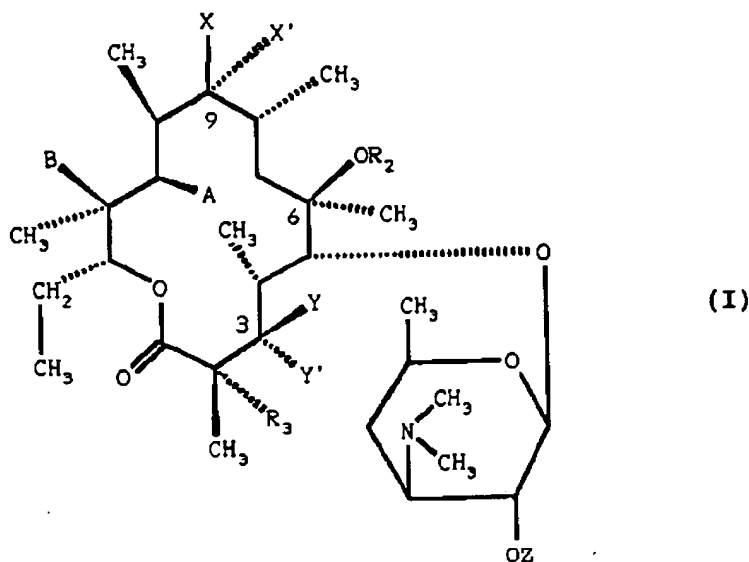
Z = H ou reste d'acide carboxylique,

et leurs sels, leur préparation, leur application comme médicaments.



La présente invention concerne de nouveaux dérivés de l'érythromycine, leur procédé de préparation, les nouveaux intermédiaires obtenus et leur application comme médicaments.

L'invention a pour objet les composés de formule (I) :



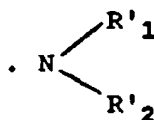
dans laquelle,

ou bien X et X' forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un groupement C=O ou C=NOR, dans lequel R représente :

- un atome d'hydrogène,
- un radical hétérocyclique renfermant au moins un atome d'azote et éventuellement un autre hétéroatome, mono ou bicyclique, saturé ou insaturé, aromatique ou non aromatique comportant jusqu'à 12 chaînons, éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un radical alkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone,
- un radical alkyle, alkényle ou alkynyle linéaire, ramifié ou cyclique, renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements :

- . hydroxyle,
- . halogène,
- . cyano,
- . nitro,
- . amidinyle,
- . guanidinyle,
- . hétérocyclique, tel que défini précédemment,
- . alkyloxy, alkényloxy ou alkynioxy ayant au plus 6 atomes de carbone,
- . alkylthio, alkénylthio ou alkynylthio ayant au plus 6 atomes de carbone, l'atome de soufre étant éventuellement oxydé en sulfoxyde ou en sulfone,
- . aryle, aralkyle,
- . aryloxy, aralkyloxy,
- . arylthio, aralkylthio, l'atome de soufre étant éventuellement oxydé en sulfoxyde ou en sulfone,

(chacun de ces radicaux alkyloxy, alkényloxy, alkynioxy, alkylthio, alkénylthio ou alkynylthio, aryle, aralkyle, aryloxy, aralkyloxy, arylthio ou aralkylthio étant éventuellement substitué par un ou plusieurs des groupements suivants : hydroxy, alkyloxy, alkylthio ayant de 1 à 6 atomes de carbone, alkénylthio, alkynylthio ayant jusqu'à 6 atomes de carbone, amino, monoalkylamino ayant jusqu'à 6 atomes de carbone, dialkylamino ayant jusqu'à 12 atomes de carbone, un radical amidinyle, guanidinyle, un radical hétérocyclique tel que défini précédemment, les radicaux aryle, aryloxy, arylthio, aralkyle, aralkyloxy et aralkylthio étant de plus éventuellement substitués par les radicaux méthyle, éthyle, propyle, carbamoyle, aminométhyle, diméthylaminométhyle, aminoéthyle, diméthylaminoéthyle, carboxyle, méthyloxycarbonyle, éthyloxycarbonyle)



5

dans lequel :

ou bien  $\text{R}'_1$  et  $\text{R}'_2$  identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle ou alkynyle, linéaire, ramifié ou cyclique renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, un radical aryle ou aralkyle, chacun de ces radicaux  $\text{R}'_1$  et  $\text{R}'_2$  étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux hydroxy, alkoxy, alkényloxy, alkynyloxy, alkylthio, alkénylthio ou alkynylthio renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, amino, monoalkylamino renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone, dialkylamino renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, cyano, carboxyle libre, estérifié ou salifié, acyle ou carbamoyle, renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, par un radical  $\text{Si}(\text{alc})_3$  ou  $\text{Si}(\text{Oalc})_3$  dans lequel alc représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone, par un radical hétérocyclique tel que défini précédemment,

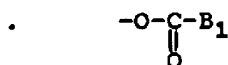
15

ou bien  $\text{R}'_1$  et  $\text{R}'_2$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical hétérocycle mono ou bicyclique, renfermant éventuellement un autre hétéroatome, saturé ou insaturé, aromatique ou non aromatique, comportant jusqu'à 12 chaînons ;

20

· un groupement ammonium quaternaire,

· 1,2-époxyéthyle ou 2,2-diméthyl 1,2-époxyéthyle ou un radical résultant de l'ouverture de ce groupement par un réactif nucléophile,



25

dans lequel  $\text{B}_1$  représente soit un radical alkyle ou alkyloxy ayant au plus 6 atomes de carbone, soit un radical aryle, aralkyle, aryloxy ou aralkyloxy,

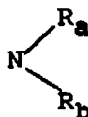
30

· formyle libre ou protégé, carboxyle libre, estérifié ou salifié, thiocyanate, acyle ou carbamoyle,

·  $(\text{CH}_2)_n\text{R}'$ ,  $\text{R}'$  représentant le reste d'un acide aminé, et  $n$  représentant un nombre entier compris entre 0 et 6,

ou bien  $\text{X}$  représente un radical

35



40

–  $\text{R}_a$  et  $\text{R}_b$  identiques ou différents l'un de l'autre, représentant un atome d'hydrogène ou un radical hydrocarboné renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements fonctionnels, ou par un radical hétérocyclique renfermant au moins un atome d'azote et éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'oxygène, le soufre et l'azote, mono ou bicyclique, saturé ou insaturé, aromatique ou non aromatique comportant jusqu'à 12 chaînons, éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un radical alkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone,

45

–  $\text{R}_a$  et  $\text{R}_b$  pouvant éventuellement former avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical hétérocycle, renfermant au moins un atome d'azote et éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'oxygène, le soufre et l'azote, mono ou bicyclique, saturé ou insaturé, aromatique ou non aromatique comportant jusqu'à

50

12 chaînons,

–  $\text{R}_a$  et  $\text{R}_b$  pouvant former avec le radical A un cycle 9-N, 11-O,

et  $\text{X}'$  représente un atome d'hydrogène,

$\text{Y}$  et  $\text{Y}'$  identiques ou différents de  $\text{X}$  et  $\text{X}'$  ont la signification de  $\text{X}$  et  $\text{X}'$

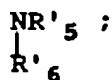
55

$\text{B}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical  $\text{OR}_4$ ,  $\text{R}_4$  représentant un atome d'hydrogène ou forme avec A un radical carbonate ou carbamate,

$\text{A}$  forme avec le carbone qui le porte et le carbone en 10, une double liaison,

ou  $\text{A}$  représente un radical  $\text{OR}'_4$ ,  $\text{R}'_4$  représentant un atome d'hydrogène ou forme avec B un radical carbonate,

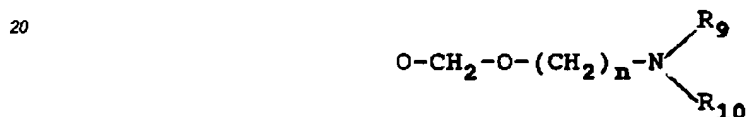
ou  $\text{A}$  représente un radical



- 5  $\text{R}'_5$  représentant un groupement C=O formant avec B un groupement carbamate,  $\text{R}'_6$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, aralkyle ou alkyloxy ayant jusqu'à 12 atomes de carbone ou un groupement



- 15  $\text{R}_7$  et  $\text{R}_8$  identiques ou différents représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, ou formant avec l'atome d'azote un hétérocycle tel que défini précédemment, q représentant un nombre entier compris entre 1 et 6, ou A représente un radical



- 25  $\text{R}_9$  et  $\text{R}_{10}$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, ou formant avec l'atome d'azote un hétérocycle tel que défini précédemment, n représentant un nombre entier compris entre 1 et 6,  $\text{R}_2$  représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, ou un radical  $\text{CONH}_2$  ou  $\text{CONHCOR}_{11}$  ou  $\text{CONHSO}_2\text{R}_{11}$ , dans lesquels  $\text{R}_{11}$  représente un radical hydrocarboné renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone comportant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes, 30  $\text{R}_3$  en position alpha ou bêta représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone ou un radical



- 40 dans lequel  $\text{R}_{12}$  et  $\text{R}_{13}$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone ou formant avec l'atome d'azote un hétérocycle tel que défini précédemment n représentant un nombre entier compris entre 1 et 6 ou un radical



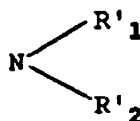
- 50  $\text{R}_{14}$  et  $\text{R}_{15}$  identiques ou différents représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone ou un hétéroatome ou un radical alkyle ou alkyloxy renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, Z représente un atome d'hydrogène ou le reste d'un acide carboxylique renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone les oximes que peuvent représenter X et X' ou Y et Y' peuvent être de configuration syn ou anti ainsi que 55 les sels d'addition avec les acides des composés de formule (I).

Comme exemple de sels d'addition des présents dérivés avec les acides minéraux ou organiques, on peut citer les sels formés avec les acides acétique, propionique, trifluoroacétique, maléique, tartrique, méthanesulfonique, benzènesulfonique, p-toluènesulfonique, chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, sulfurique, phos-

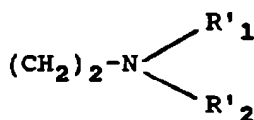
phorique et spécialement les acides stéarique, éthylsuccinique ou laurylsulfurique.

Dans la définition des produits de l'invention :

- le radical hétérocyclique est de préférence le radical pyrrolyle, pyrrolidinyle, pyridyle, pyrazinyle, pyrimidyle, pipéridinyle, pipérazinyle, quinuclidinyle, oxazolyle, isoxazolyle, morpholinyle, indolyle, imidazolyle, benzimidazolyle, triazolyle, thiazolyle, azétidinyle, aziridinyle. On peut naturellement citer de préférence les radicaux hétérocycliques mentionnés ci-après dans la partie expérimentale,
  - le radical alkyle, alkényle ou alkynyle est de préférence un radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, t-butyle, décyle ou dodécyle, vinyle, allyle, éthynyle, propynyle, cyclobutyle, cyclopentyle ou cyclohexyle,
  - l'halogène est de préférence le fluor ou le chlore, ou le brome,
  - le radical aryle est de préférence le radical phényle,
  - le radical aralkyle est de préférence un radical  $(C_6H_5)-(CH_2)_n$ ,  $n$  étant un nombre entier compris entre 1 et 6, par exemple le nombre 1, 2, 3 ou 4 ou un radical naphthyle.
  - le radical alkyloxy est de préférence un radical méthoxy, éthoxy, propyloxy, isopropyloxy, n-butyloxy, isobutyloxy, tert-butyloxy, n-pentyloxy, isopentyloxy, sec-pentyloxy, tert-pentyloxy, néopentyloxy, n-hexyloxy, sec-hexyloxy, tert-hexyloxy.
  - le radical alkylthio correspondant peut être utilisé en reprenant les mêmes valeurs et en remplaçant l'atome d'oxygène par un atome de soufre, exemple : méthylthio, éthylthio .... De plus, l'atome de soufre peut être oxydé, exemple : méthylsulfinyle, méthylsulfonyl ....
  - le radical alkényloxy est de préférence un radical vinyloxy, 1-propényloxy, allyloxy, 1-butényloxy, 2-butényloxy, 3-butényloxy, 2-méthyl-1-butényloxy, pentényloxy, hexényloxy, 3-méthyl-2-butényloxy.
  - le radical alkénylthio correspondant peut être utilisé en reprenant les mêmes valeurs et en remplaçant l'oxygène par un soufre éventuellement oxydé.
  - le radical alkynyloxy est de préférence un radical éthynyloxy, propargyloxy, propynyloxy, butynyloxy, pentynyloxy, hexynyloxy.
  - le radical alkynylthio correspondant peut être utilisé en reprenant les mêmes valeurs et en remplaçant l'oxygène par un soufre éventuellement oxydé.
  - le radical aryloxy est de préférence un radical phényloxy, thiényloxy, furyloxy, thiazolyloxy, thiadiazolyloxy, oxazolyloxy, tétrazolyloxy, pyrrolyloxy, imidazolyloxy, pyrazolyloxy, isothiazolyloxy, isoxazolyloxy, triazolyloxy, thiatriazolyloxy, pyridyloxy, ainsi que les groupements condensés suivants : benzothiényloxy, benzofuryloxy, indolyloxy, benzimidazolyloxy.
  - Les groupements arylthio éventuellement oxydés correspondants peuvent bien entendu être utilisés, par exemple : phénylthio, phénylsulfonyl, phénylsulfinyle ...
  - le radical aralkyloxy est de préférence un radical benzyloxy, phényléthoxy, phénylpropyloxy, thiénylméthoxy, thiényléthoxy, thiénylpropyloxy, furfuryloxy, furyléthoxy, furylpropyloxy, thiazolyméthoxy, thiazolylethoxy, tétrazolyméthoxy, thiadiazolyméthoxy, thiadiazolylethoxy.
  - Les groupements aralkylthio éventuellement oxydés correspondants peuvent bien entendu être utilisés.
- Parmi les radicaux formyle protégés, on peut citer plus spécialement les radicaux du type acétal. On préfère les radicaux suivants : 1,3-dioxolan-2-yle, diméthoxyméthyle, diéthoxyméthyle.
- Comme radicaux carboxyle estérifiés, on peut citer les radicaux alcoxycarbonyl ayant au plus 7 atomes de carbone tels que méthoxycarbonyl, éthoxycarbonyl, propyloxy-carbonyl, isopropoxy-carbonyl, butyloxy-carbonyl.
- On peut également citer les radicaux alkyloxyalkyloxy-carbonyl tels que méthoxyméthoxy-carbonyl, isopropoxy-méthoxy-carbonyl, les radicaux alkylthiométhoxy-carbonyl tels que méthylthiométhoxy-carbonyl, isopropylthiométhoxy-carbonyl, les radicaux acyloxyalkyloxy-carbonyl tel que pivaloyloxy-méthoxy-carbonyl, acétoxyéthoxy-carbonyl.
- Parmi les sels formés avec le groupement carboxyle, on peut citer les sels de sodium, potassium, lithium, calcium, magnésium, ammonium ou les sels formés avec les bases organiques aminées telles que la triméthylamine, la diéthylamine, la triéthylamine, le tris(hydroxyméthyl) aminométhane.
- Parmi les radicaux acyle, on peut citer notamment les radicaux acétyl, propionyle, butyryl, isobutyryl, n-valéryl, isovaléryl, tert-valéryl et pivalyle.
- L'invention a plus particulièrement pour objet les composés de formule (I) dans lesquels X et X' forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un groupement C=NOR, R conservant la même signification que précédemment.
- Parmi ces composés, l'invention a notamment pour objet, les composés de formule (I) dans lesquels R représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 6 atomes de carbone substitué par un radical

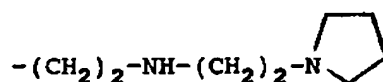


R'<sub>1</sub> et R'<sub>2</sub> conservant la même signification que précédemment, par exemple ceux dans lesquels le radical R est un radical



R'<sub>1</sub> et R'<sub>2</sub> représentant un radical alkyle, renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone et tout spécialement un radical (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

ou R'<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène et R'<sub>2</sub> représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone substitué par un radical hétérocycle renfermant au moins un atome d'azote, et tout spécialement un radical



Parmi les composés préférés de l'invention, on peut également citer les composés dans lesquels R représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 6 atomes de carbone, substitué par un radical alkyloxy renfermant jusqu'à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical méthoxy, par exemple ceux dans lesquels R représente un radical :

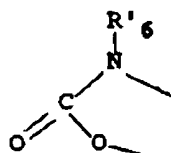


Parmi les composés préférés de l'invention, on peut encore citer les composés dans lesquels R représente un hétérocycle renfermant au moins un atome d'azote et notamment un radical 3-pipéridinyle.

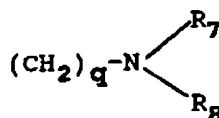
L'invention a également particulièrement pour objet les composés de formule (I) dans lesquels X et X' forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un groupement C=O.

Parmi les composés préférés de l'invention, on peut citer :

- les composés de formule (I) dans lesquels X et X' et Y et Y' forment ensemble un groupement C=O,
- les composés de formule (I) dans lesquels Y et Y' forment ensemble un groupement C=NOR, R conservant sa signification précédente et notamment un radical benzyle,
- les composés de formule (I) dans lesquels R<sub>2</sub> représente un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, par exemple un radical méthyle,
- les composés de formule (I) dans lesquels R<sub>3</sub>, représente un atome d'hydrogène, (alpha ou bêta),
- les composés de formule (I) dans lesquels A représente un radical OH,
- les composés de formule (I) dans lesquels B représente un radical OH,
- les composés de formule (I) dans lesquels A et B forment ensemble un groupement 11,12 carbonate cyclique,
- les composés de formule (I) dans lesquels A et B forment ensemble un radical



$R'_6$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, aralkyle ou alkyloxy ayant jusqu'à 12 atomes de carbone ou un groupement



$R_7$  et  $R_8$  identiques ou différents représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, ou formant avec l'atome d'azote un hétérocycle tel que défini précédemment, et  $q$  représente un nombre entier compris entre 1 et 6.

Parmi ces composés, on peut citer plus particulièrement les composés dans lesquels  $R'_6$  représente un radical aralkyle comportant jusqu'à 12 atomes de carbone par exemple un radical  $(CH_2)_4C_6H_5$ . Parmi les composés préférés de l'invention, on peut citer :

- les composés de formule (I) dans lesquels  $Z$  représente un atome d'hydrogène.

Parmi les composés préférés de l'invention, on peut citer les composés décrits dans la partie expérimentale et notamment les produits des exemples 1, 2, 3, 7, 10, 13, 36 et 37.

Les produits de formule générale (I) possèdent une très bonne activité antibiotique sur les bactéries gram $\oplus$  telles que les staphylocoques, les streptocoques, les pneumocoques.

Les composés de l'invention peuvent donc être utilisés comme médicaments dans le traitement des infections à germes sensibles et, notamment, dans celui des staphylococcies, telles que les septicémies à staphylocoques, staphylococcies malignes de la face ou cutanées, pyodermites, plaies septiques ou suppurantes, furoncles, anthrax, phlegmons, érysipèles et acné, staphylococcies telles que les angines aiguës primitives ou post-grippales, bronchopneumonies, suppuration pulmonaires, les streptococcies telles que les angines aiguës, les otites, les sinusites, la scarlatine, les pneumococcies telles que les pneumonies, les bronchites ; la brucellose, la diphtérie, la gonococcie. Les produits de la présente invention sont également actifs contre les infections dues à des germes comme *Haemophilus influenzae*, *Rickettsies*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia*, *Legionella*, *Ureaplasma*, *Toxoplasma*.

La présente invention a donc également pour objet, à titre de médicaments et, notamment de médicaments antibiotiques, les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables.

L'invention a plus particulièrement pour objet, à titre de médicaments et, notamment de médicaments antibiotiques, les produits préférés de formule (I) définis précédemment à savoir les produits des exemples 1, 2, 3, 7, 10, 13, 36 et 37 ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

L'invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un des médicaments défini ci-dessus.

Ces compositions peuvent être administrées par voie buccale, rectale, parentérale ou par voie locale en application topique sur la peau et les muqueuses, mais la voie d'administration préférée est la voie buccale.

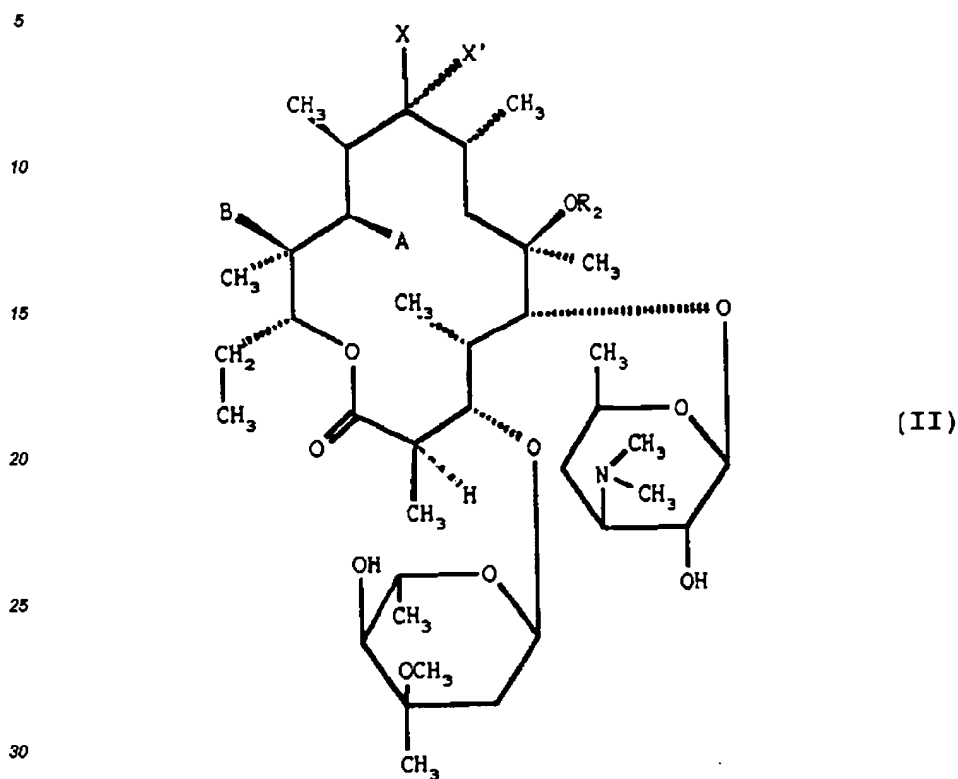
Elles peuvent être solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine, comme par exemple, les comprimés, simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables, les pommades, les crèmes, les gels ; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

Ces compositions peuvent également se présenter sous forme d'une poudre destinée à être dissoute extemporanément dans un véhicule approprié, par exemple de l'eau stérile apyrogène.

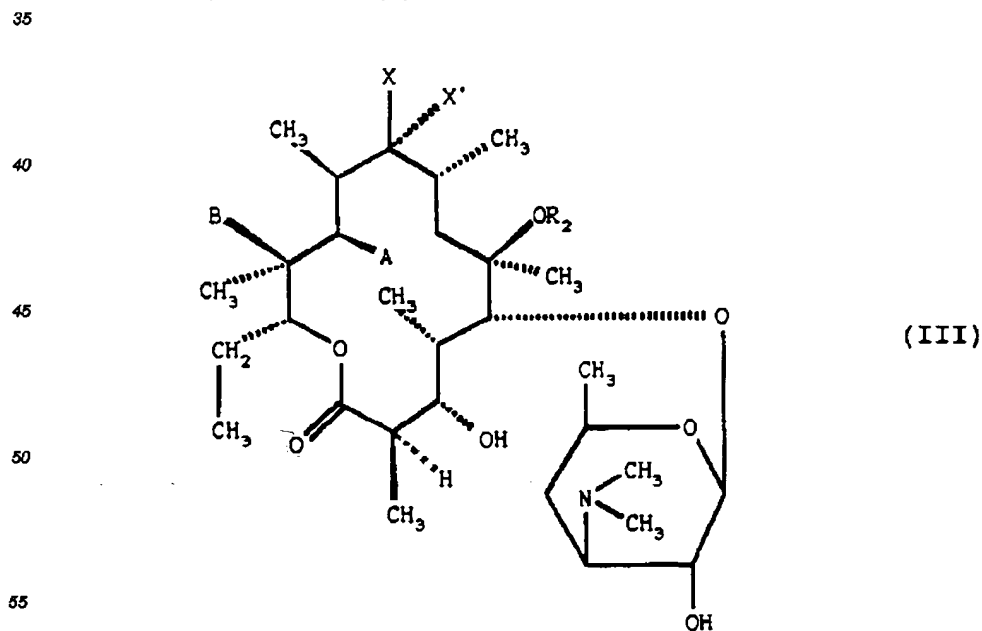
La dose administrée est variable selon l'affection traitée, le sujet en cause, la voie d'administration et le produit considéré. Elle peut être, par exemple, comprise entre 50 mg et 300 mg par jour par voie orale, chez

l'homme, avec le produit décrit à l'exemple 1.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule (I) tels que définis précédemment, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II) :

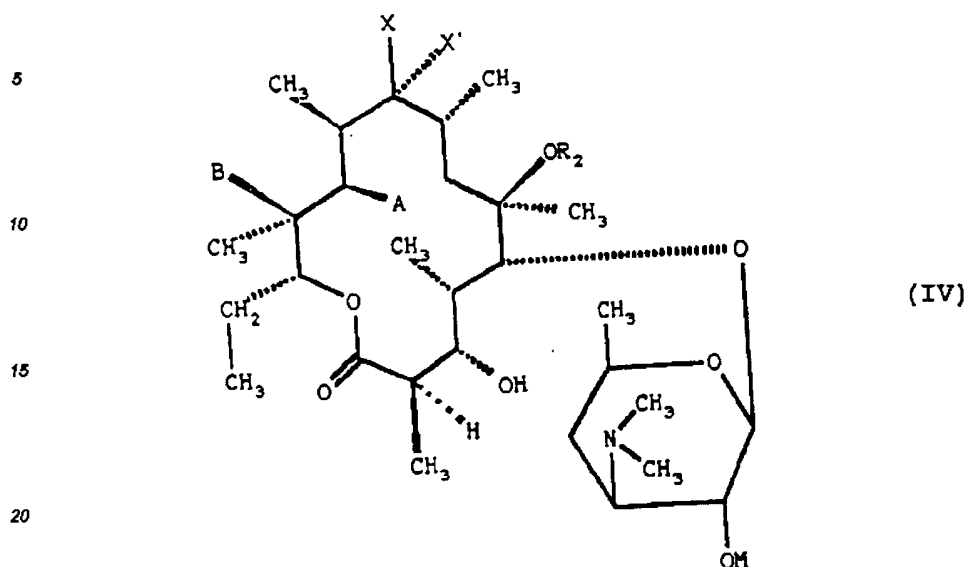


dans laquelle X, X', B et A conservent leur signification précédente, à l'action d'un acide en milieu aqueux pour obtenir le composé de formule (III) :

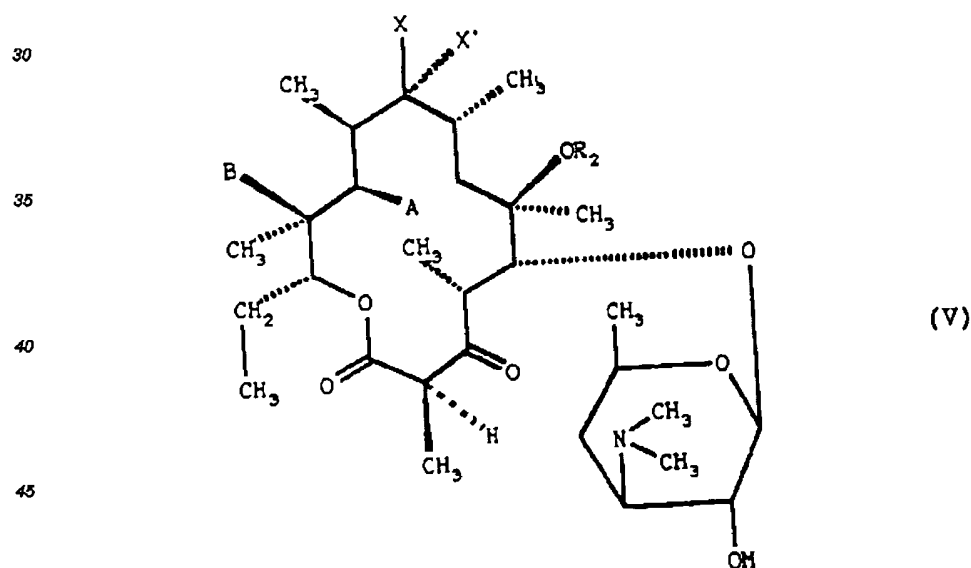


que l'on soumet à l'action d'un agent de blocage de la fonction hydroxyle en 2', pour obtenir un composé de

formule (IV) :



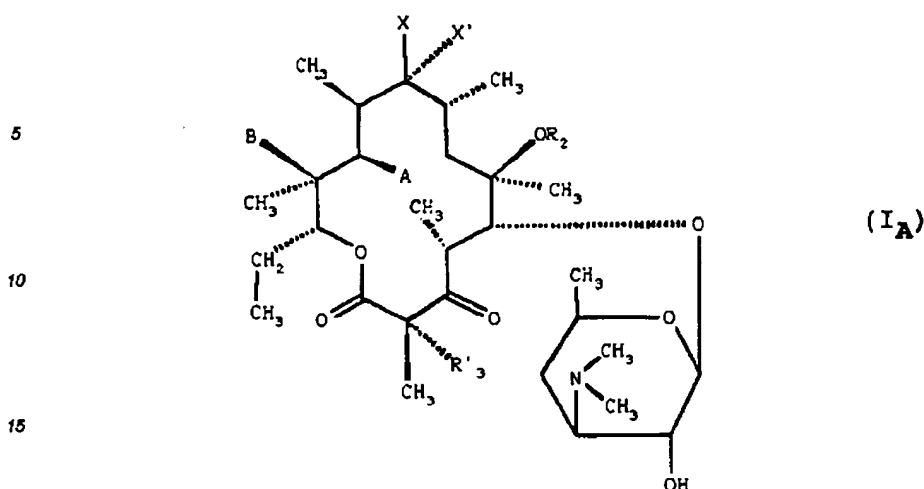
25 dans laquelle OM représente un groupement hydroxyle bloqué, et les autres substituants conservent leur signification précédente, que l'on soumet à l'action d'un agent d'oxydation de la fonction hydroxyle en 3, pour obtenir le composé de formule (V) :



50 que l'on soumet, si désiré, à l'action d'un réactif susceptible d'introduire le radical  $R'_3$ ,  $R'_3$  ayant la même valeur que  $R_3$  à l'exception de l'hydrogène, puis ou bien le cas échéant à l'action d'un agent de libération de la fonction hydroxyle en 2' pour obtenir le composé de formule (I<sub>A</sub>) :

55





c'est-à-dire un composé de formule (I) dans laquelle Y et Y' forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés une fonction cétone, puis soumet si désiré, ce composé de formule (I<sub>A</sub>) à l'action d'un agent d'oxi-

20 mation de la cétone ou bêta-céto ester pour obtenir le composé de formule (I) recherché, puis si désiré soumet le composé obtenu à l'action d'un agent d'estérification de l'hydroxyle en 2', ou bien d'abord à l'action d'un agent d'oximation la fonction cétone ou bêta-céto ester, et ensuite le cas échéant à l'action d'un agent de libé-

25 ration de la fonction hydroxyle en 2' pour obtenir le composé de formule (I) recherché puis si désiré soumet le composé de formule (I) ainsi obtenu à l'action d'un acide pour en former le sel.

Dans un mode de réalisation préféré du procédé de l'invention :

- l'hydrolyse du cladinosé est réalisée au moyen de l'acide chlorhydrique aqueux ou dans le méthanol,
- le blocage de l'hydroxyle en 2' est réalisé en utilisant un acide ou un dérivé fonctionnel d'acide par exem-

30 ple un anhydride d'acide, un halogénure d'acide, ou des dérivés du silicium; selon l'agent de blocage utilisé, les produits de formule (V) peuvent constituer ou non des produits de formule (I).

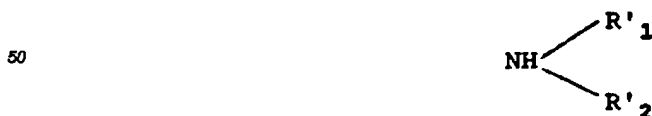
- l'introduction du radical R'<sub>3</sub> est effectuée par des méthodes connues de l'homme du métier par exemple au moyen d'un halogénure.
- la libération de la fonction hydroxyle en 2' est effectuée par méthanolyse,
- l'oxydation de l'hydroxyle en 3 est effectuée en utilisant soit l'anhydride chromique dans l'acide sulfurique

35 dilué selon la réaction d'oxydation de Jones, soit des diimides en présence de diméthylsulfoxyde (DMSO);

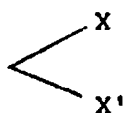
- l'oximation de la fonction cétone peut être réalisée en une seule étape au moyen d'une hydroxylamine RONH<sub>2</sub> portant le substituant R désiré soit au moyen d'une hydroxylamine H<sub>2</sub>N-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Hal pour obtenir un composé de formule (I) dans laquelle



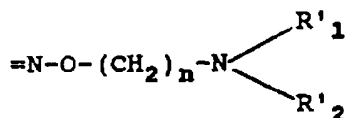
représente le groupement =N-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Hal, que l'on soumet si désiré à l'action d'une amine de formule



55 dans laquelle R'<sub>1</sub> et R'<sub>2</sub> ont la signification déjà indiquée, pour obtenir un composé de formule (I) dans laquelle



représente le groupement



15 que le cas échéant l'on transforme, au moyen par exemple d'un agent d'alkylation, d'acylation, de réduction pour obtenir le composé de formule (I) désiré,

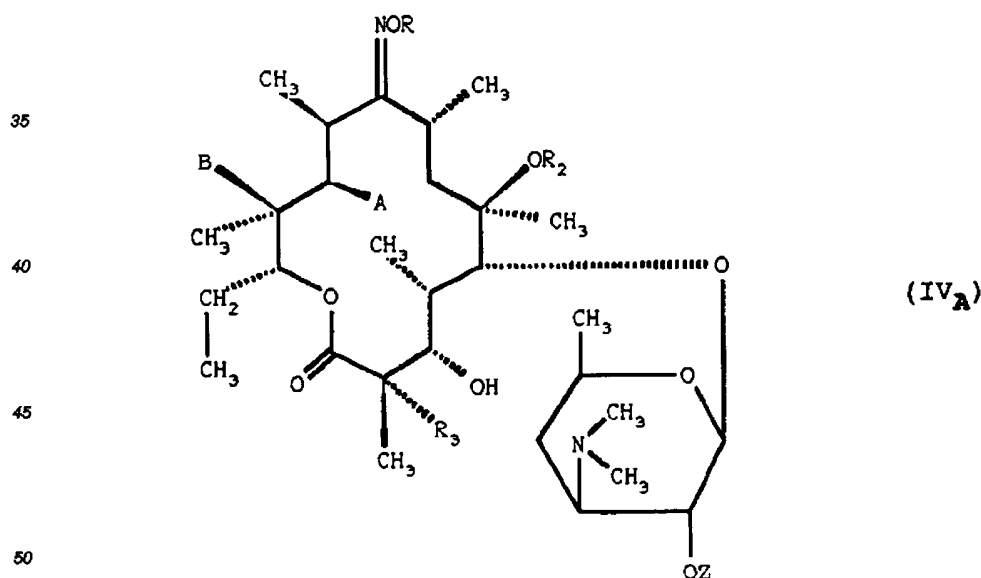
- l'estérification en 2' est réalisée selon les procédés classiques,
- la salfication est réalisée au moyen d'acides selon les procédés classiques.

Les composés de formule (II) utilisés comme produits de départ sont préparés à partir des produits connus décrits dans les brevets européens 0216169, 41355 et 0180415 en utilisant les procédés décrits ci-après dans la partie expérimentale.

L'oxime de 6-O-méthyl érythromycine est décrite par exemple dans EP 0180415.

L'invention a également pour objet une variante du procédé précédent où les différentes étapes sont effectuées dans un ordre différent.

25 L'invention a en outre une variante du procédé décrit précédemment pour préparer les produits de formule (I) dans lesquels X et X' forment ensemble un groupement C=NOR, caractérisé en ce que le produit de formule (IV<sub>A</sub>) utilisé dans lequel X et X' représentent le groupement C=N-OR est préparé à partir de la cétone de formule (II) correspondante par action de NH<sub>2</sub>OR en milieu acide, pour obtenir selon le pH de la réaction le produit de formule (IV<sub>A</sub>) correspondant saturé ou insaturé en 10(11) :



A représentant un radical OH s'il n'y a pas d'insaturation en 10(11) ou représentant un atome d'hydrogène s'il y a une insaturation en 10(11), R, R<sub>2</sub>, B et Z conservant la même signification que précédemment.

55 L'invention a enfin pour objet une variante du procédé pour préparer les composés de formule (I) dans lesquels X et X' forment un groupement C=NOR, R étant défini comme précédemment, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (I<sub>A</sub>) dans lequel X et X' forment ensemble un groupement céto à l'action du composé de formule NH<sub>2</sub>OR pour obtenir le composé de formule (I) correspondant, dans lequel X et X' forment

un groupement C=NOR et Z représente un atome d'hydrogène puis, le cas échéant, estérifié ou salifié.

Les produits intermédiaires obtenus lors de la mise en oeuvre du procédé de l'invention et le produit de formule (II) sont nouveaux et sont en eux-mêmes un objet de la présente invention.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

**EXEMPLE 1 : 9-[O-[2-(diméthylamino) éthyl] oxime] de 3-dé[(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine**

**STADE A : 9-[O-[2-(diméthylamino) éthyl] oxime] de 3-O-dé(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) 6-O-méthyl érythromycine**

On met en suspension dans 3 cm<sup>3</sup> d'eau, 100 mg de produit obtenu à la préparation 1 et 0,3 cm<sup>3</sup> d'une solution d'acide chlorhydrique à 22°Bé. On maintient le tout sous agitation pendant 3 heures à température ambiante.

On amène à pH basique en ajoutant quelques gouttes d'ammoniaque à 20 %, on ajoute 2 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de chlorure de sodium, extrait avec de l'acétate d'éthyle et du chloroforme. On sèche et évapore les solvants.

On chromatographie sur silice en éluant d'abord à l'acétate d'éthyle pur, puis avec le mélange acétate d'éthyletriéthylamine (98/2).

On obtient ainsi 50 mg de produit recherché.

**ANALYSES**

IR : (Nujol sur Nicolet)

CO : 1733 cm<sup>-1</sup>

SM (FAB)

(M + H)<sup>+</sup> = 676<sup>+</sup>

**STADE B : 2'-O-acétyl 9-[O-[2-(diméthylamino) éthyl] oxime] 3-dé (2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) 6-O-méthyl érythromycine**

On met en suspension dans 2 cm<sup>3</sup> d'acétone, 150 mg du produit préparé au stade précédent, 38 mg de carbonate de potassium et 33 microlitres d'anhydride acétique. On agite la suspension ainsi obtenue pendant 20 heures.

On ajoute 1 cm<sup>3</sup> de glace, agite pendant 5 minutes et sature avec du chlorure de sodium. On ajoute 1 cm<sup>3</sup> d'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, sèche sur sulfate de magnésium et évapore les solvants. On obtient 110 mg de produit brut que l'on chromatographie sur silice, en éluant avec le mélange acétate d'éthyle-triéthylamine (96/4). On isole 110 mg de produit recherché.

**ANALYSES**

SM (FAB)

(M + H)<sup>+</sup> = 718<sup>+</sup>

**STADE C : 9-[O-[2-(diméthylamino) éthyl] oxime] de 3-dé[(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine**

**Stade C1 : Oxydation**

On met en solution sous atmosphère d'argon, dans 2 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène 110 mg du produit préparé au stade précédent, 0,21 cm<sup>3</sup> de diméthylsulfoxyde, 165 mg de chlorhydrate de 1-[3-(diméthylamino) propyl] 3-éthyl carbodiimide (EDAC). On maintient la solution sous agitation pendant 20 minutes et ajoute 165 mg de trifluoroacétate de pyridinium. On ajoute, au bout de 2 heures, 70 microlitres de diméthylsulfoxyde et 55 mg d'EDAC. On agite 20 minutes et ajoute 55 mg de trifluoroacétate de pyridinium.

On ajoute 2 cm<sup>3</sup> d'eau à la solution obtenue, on agite 10 minutes, reprend avec du chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium et évapore les solvants. On obtient 240 mg de produit brut que l'on chromatographie sur silice en éluant avec le mélange acétate d'éthyle, triéthylamine (95/5). On obtient 85 mg de produit recherché.

**Stade C2 : Libération de l'hydroxyle en 2'**

On met en solution dans 3 cm<sup>3</sup> de méthanol 85 mg du produit obtenu précédemment. On agite pendant

24 heures. On évapore le solvant sous pression réduite. On obtient un produit que l'on purifie par chromatographie en éluant avec le mélange acétate d'éthyle-triéthylamine (95/5). On obtient 75 mg de produit recherché.

#### ANALYSES

IR : (CHCl<sub>3</sub> sur Nicolet)

5 OH : 3606, 3510, 3415 cm<sup>-1</sup>

C=O : 1744, 1714 cm<sup>-1</sup>

UV : max 287 nm  $\epsilon$ =10900

SM : (FD)

M<sup>+</sup> = 673<sup>+</sup>

10 RMN : (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,  $\delta$  ppm)

3,86 (H<sub>2</sub>), 3,12 (H<sub>4</sub>), 4,31 (H<sub>5</sub>), 1,39 (CH<sub>3</sub> en 6), 2,74 (OCH<sub>3</sub> en 6), 3,56 (H<sub>8</sub>), 2,5-2,65 (H<sub>10</sub>, CH<sub>2</sub>-N), 3,89 (H<sub>11</sub>), 1,22 (12-CH<sub>3</sub>), 5,17 (H<sub>13</sub>), 0,86 (H<sub>15</sub>), 4,09 (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2,27 (CH<sub>3</sub>-N), 0,97-1,16-1,3-1,32 (CH<sub>3</sub>), 4,31 (H'<sub>1</sub>), 3,19 (H'<sub>2</sub>), 2,5 (H'<sub>3</sub>), 3,84 (H'<sub>5</sub>).

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +4° (c = 0,5 % CHCl<sub>3</sub>).

15

#### PREPARATION 1 : 9-[O-[2-(diméthylamino) éthyl] oxime] de 6-O-méthyl érythromycine

On met en solution sous atmosphère d'azote dans 1,5 cm<sup>3</sup> de diméthylsulfoxyde, 160 mg de chlorhydrate de chloro 2-N,N-diméthylamine. On ajoute 60 mg d'hydru de sodium à 50 % dans l'huile. On agite pendant 20 30 minutes sous atmosphère d'azote et ajoute 380 mg de 9-oxime de 6-O-méthyl érythromycine, 0,5 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane et 30 mg d'hydru de sodium. On maintient la solution ainsi obtenue pendant 4 heures sous atmosphère d'azote.

On ajoute quelques gouttes d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. On ajoute 20 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, lave avec une solution aqueuse saturée en carbonate acide de sodium, puis avec une solution 25 aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche sur sulfate de magnésium. On évapore les solvants. On obtient un résidu que l'on chromatographie sur silice en éluant avec un mélange de chloroforme, méthanol, ammoniac 97/7/0,5. On obtient 200 mg de produit recherché.

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -99° (c = 1 %, chloroforme).

Spectre IR : (CHCl<sub>3</sub>)

30 OH : 3600 cm<sup>-1</sup>

C=O : 1728 cm<sup>-1</sup>

C=N : 1626 cm<sup>-1</sup>

Spectre de masse : (FAB)

(M + H)<sup>+</sup> = 834<sup>+</sup>

35

#### EXEMPLE 2 : 9-[O-[(2-méthoxy éthoxy) méthyl] oxime] de 3-dé[(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine

STADE A : 9-[O-[(2-méthoxy éthoxy) méthyl] oxime] de 3-O-dé(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) 6-O-méthyl érythromycine 40

En opérant comme à l'exemple 1, stade A à partir de 1,7 g du produit obtenu à la préparation 2, on a obtenu 1,25 g du produit recherché.

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -28° ± 1,5° (c = 0,95 % CHCl<sub>3</sub>).

45 Spectre IR : (CHCl<sub>3</sub> sur Nicolet)

OH : 3420 cm<sup>-1</sup>

C=O : 1725 cm<sup>-1</sup>

C=N : 1636 cm<sup>-1</sup>

Spectre de masse : (FAB)

50 (M + H)<sup>+</sup> = 693<sup>+</sup>

STADE B : 9-[O-[(2-méthoxy éthoxy) méthyl] oxime] de 2'-O-acétyl 3-dé(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) 6-O-méthyl érythromycine

55 En opérant comme à l'exemple 1 stade B, à partir de 346 mg du produit obtenu au stade A, on a obtenu 351 mg du produit recherché.

#### ANALYSES

IR : (CHCl<sub>3</sub> sur Nicolet)

OH : 3620, 3600  $\text{cm}^{-1}$

C=O : 1730  $\text{cm}^{-1}$

SM : (FAB)

(M + H)<sup>+</sup> = 735<sup>+</sup>

5 [alpha]<sub>D</sub> = -52,5° ± 1° (c = 1 % CHCl<sub>3</sub>)

**STADE C** : 9-[O-[(2-méthoxy éthoxy) méthyl] oxime] de 2'-O-acétyl 3-dé(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine

10 On met en solution dans 100 cm<sup>3</sup> d'acétone, 4 g de produit préparé au stade B et 2,71 cm<sup>3</sup> de réactif de Jones. On agite le mélange réactionnel 1 heure à 0°C.

On ajoute 10 cm<sup>3</sup> de 1-propanol et poursuit l'agitation à 0°C durant 20 minutes. On évapore l'acétone sous pression réduite. On reprend le résidu avec 50 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène et 20 cm<sup>3</sup> d'eau. On amène à pH 8 avec du carbonate de potassium. On extrait avec du chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, filtre puis évapore à sec sous pression réduite. On obtient 4,5 g de produit que l'on chromatographie sur silice (éluant : acétate d'éthyletriéthylamine 98-2), on obtient 2,45 g du produit recherché.

15 Spectre IR : (CHCl<sub>3</sub> sur Nicolet)

C=N : 1630  $\text{cm}^{-1}$

C=O : 1742, 1716  $\text{cm}^{-1}$

20 OH : 3510, 3410  $\text{cm}^{-1}$

**STADE D** : 9-[O-[(2-méthoxy éthoxy) méthyl] oxime] de 3-dé[(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine

25 En opérant comme au stade C<sub>2</sub> de l'exemple 1, à partir de 300 mg du produit obtenu au stade C ci-dessus, on obtient 0,27 g du produit recherché.

#### ANALYSES

IR : (CHCl<sub>3</sub> sur Nicolet)

OH : 3430, 3505  $\text{cm}^{-1}$

30 C=O : 1744, 1714  $\text{cm}^{-1}$

RMN : (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)

0,86 ppm (CH<sub>3</sub> éthyle), 1,00-1,17 ppm 1,26-1,30-1,32 ppm (CH<sub>3</sub> non attribués), 1,23 ppm (CH<sub>3</sub> en 12), 1,38 ppm (CH<sub>3</sub> en 6), 2,37 ppm (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,61 ppm (H<sub>10</sub> et H<sub>3</sub>), 2,73 ppm (OCH<sub>3</sub> en 6), 3,13 ppm (H<sub>4</sub>), 3,26 ppm (H<sub>2</sub>), 3,38 ppm (OCH<sub>3</sub> de MEM), 3,53 ppm, 3,76 ppm (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O de MEM), 3,59 ppm (H<sub>8</sub>), 3,70 ppm (H<sub>8</sub>), 3,86 ppm (H<sub>2</sub>), 3,91 ppm (H<sub>11</sub>), 4,33 ppm (H<sub>1</sub> et H<sub>5</sub>), 5,14 ppm (OCH<sub>2</sub>O), 5,18 ppm (H<sub>13</sub>).

35 SM : pic moléculaire (M<sup>+</sup>) : 890<sup>+</sup>

#### PREPARATION 2 : 9-[O-[(2-méthoxy éthoxy) méthyl] oxime] de 6-O-méthyl érythromycine

40 A une solution de 15,2 g de 9-oxime de 6-O-méthyl érythromycine dans 80 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne, on ajoute, à +5°C, 1,35 g de méthylate de sodium, on agite 15 minutes à +5°C puis ajoute en 1 heure : 2,85 cm<sup>3</sup> de chlorure de (2-méthoxy éthoxy) méthyle en solution dans 20 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne ; on agite 30 minutes à +5°C puis laisse revenir à température ambiante. On évapore le tétrahydrofuranne sous pression réduite, reprend le résidu avec du chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche et évapore à sec. On chromatographie le résidu (16,1 g) sur silice (éluant : chlorure de méthylène-méthanol-ammoniaque 95-5-0,1) on obtient une première fraction de 8,1 g puis une seconde fraction de 3,56 g du produit recherché.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

OH : 3600  $\text{cm}^{-1}$

C=O : 1728  $\text{cm}^{-1}$

50 C=N : 1630  $\text{cm}^{-1}$

Spectre de masse (FAB)

(M + H)<sup>+</sup> : 851<sup>+</sup>

**EXEMPLE 3 : 3-dé[(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine**

5 **STADE A : 3-O-dé(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) 6-O-méthyl érythromycine**

On met en suspension dans 3 cm<sup>3</sup> d'eau, 380 mg de 6-O-méthyl érythromycine. On ajoute 0,3 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 22°Bé. On maintient le mélange réactionnel sous agitation pendant 2 heures.

10 On amène à pH basique (> 8) en ajoutant quelques gouttes d'ammoniaque à 20°C, puis dilue avec 5 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. On sature la phase aqueuse avec du chlorure de sodium, décante et extrait à l'acétate d'éthyle. On sèche sur sulfate de magnésium et évapore le solvant. On obtient 350 mg de produit brut que l'on chromatographie sur silice, en éluant avec le mélange acétate d'éthyle-triéthylamine (96-4). On obtient 200 mg de produit recherché.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub> sur Nicolet)

15 OH : 3450 cm<sup>-1</sup>  
C=O : 1725, 1689 cm<sup>-1</sup>  
Spectre de masse (FAB)  
(M + H)<sup>+</sup> : 590<sup>+</sup>

20 **STADE B : 2'-O-acétyl 3-O-dé(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) 6-O-méthyl érythromycine**

25 On met en solution sous agitation et sous atmosphère d'azote, dans 4 cm<sup>3</sup> d'acétone 310 mg du produit préparé au stade précédent, 80 microlitres d'anhydride acétique et 90 mg de carbonate de potassium. Au bout de 12 heures à la température ambiante, on ajoute 20 microlitres d'anhydride acétique et 10 mg de carbonate de potassium. On agite à nouveau 12 heures à température ambiante.

On ajoute de la glace, agite et extrait avec du chlorure de méthylène. On sèche sur sulfate de magnésium et évapore le solvant.

30 On chromatographie le produit obtenu sur silice en éluant avec le mélange acétate d'éthyle-triéthylamine (96-4). On obtient le produit recherché.

**ANALYSE :**

Spectre de masse (FAB)  
(M + H)<sup>+</sup> : 631<sup>+</sup>

35 **STADE C : 3-dé[(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine**

**Stade C1 : Oxydation**

40 On met en solution dans 5 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, 420 mg de produit préparé au stade précédent, 0,84 cm<sup>3</sup> de diméthylsulfoxyde, 0,84 g de chlorhydrate de 1-[3-(diméthylamino) propyl] 3-éthyl carbodiimide. On agite la solution obtenue pendant 4 heures à la température ambiante.

On ajoute 4 cm<sup>3</sup> d'eau à la solution. On agite 10 minutes et reprend avec 20 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. On lave à l'eau. On sèche sur sulfate de magnésium et évapore les solvants.

45 On chromatographie le produit obtenu sur silice en éluant avec le mélange éther isopropylique-triéthylamine (9-1). On obtient 130 mg de produit recherché.

**Stade C2 : Hydrolyse**

50 En opérant comme au stade C2 de l'exemple 1, à partir de 130 mg du produit préparé ci-dessus, après chromatographie sur silice (éluant : éther isopropylique-triéthylamine (9-1)), on obtient 100 mg de produit recherché.

**ANALYSES**

IR : (CHCl<sub>3</sub> sur Nicolet)

55 OH : 3475 cm<sup>-1</sup>  
C=O : 1745, 1714, 1689 cm<sup>-1</sup>  
SM : (M + H)<sup>+</sup> = 588<sup>+</sup>  
RMN : (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm)

3,86 (H<sub>2</sub>), 2,6 (H<sub>4</sub>), 1,35 (6-CH<sub>3</sub>), 2,7 (6-OCH<sub>3</sub>), 3,1 (H<sub>8</sub>), 2,97 (H<sub>10</sub>), 3,91 (H<sub>11</sub>), 1,22 (H<sub>12</sub>), 5,12 (H<sub>13</sub>), 0,86 (H<sub>15</sub>), 4,32 (H<sub>1</sub>), 3,18 (H'<sub>2</sub>), 2,46 (H'<sub>3</sub>), 2,26 (N-CH<sub>3</sub>), 3,57 (H'<sub>5</sub>).  
 $[\alpha]_D^{20} = +21^\circ$  (C = 0,5 %, CHCl<sub>3</sub>)

**5 EXEMPLE 4 : 9-[O-[(2-méthoxy éthoxy) méthyl] oxime] de 3-dé[(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-[(phénylméthoxy) imino] érythromycine**

On met en solution dans 10 cm<sup>3</sup> d'éthanol, 500 mg de produit préparé à l'exemple 2. On ajoute 172 micro-litres de triéthylamine et 543 mg de chlorhydrate de O-benzylhydroxylamine. On porte au reflux. On maintient le reflux pendant 4 jours. On ajoute 172 microlitres de triéthylamine et 543 mg de chlorhydrate de O-benzylhydroxylamine. On maintient le reflux pendant encore 3 jours. On filtre le milieu réactionnel. On évapore les solvants. On reprend le résidu au chlorure de méthylène et à l'eau. On neutralise avec de l'ammoniaque. On décante, extrait la phase aqueuse avec du chlorure de méthylène. On réunit les phases organiques, les lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, filtre et concentre à sec. On obtient 800 mg d'une huile que l'on chromatographie sur silice, en éluant d'abord à l'acétate d'éthyle seul, puis avec un mélange AcOEt/TEA (99-1). On récupère 500 mg d'un solide que l'on purifie par HPLC préparative.

Eluant : acétonitrile-acétate d'ammonium 0,2M (4-1)

On récupère : 130 mg du produit recherché.

RMN : (CDCl<sub>3</sub>) 300 MHz

0,86 (t) ppm (CH<sub>3</sub> éthyle), 0,90 à 1,45 (les autres méthyles), 2,27 (s) (N(Me)<sub>2</sub>), 2,90 (dq) (H<sub>10</sub>), ~2,30 (m) (H<sub>5</sub>), ~3,28 (m) (H<sub>4</sub> ou H<sub>5</sub> blindé), 4,52 (q) (H<sub>2</sub>), 2,70 (s) (6-OMe), 3,54 (m) et 3,76 (m) (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O de MEM), ~5,13 (OCH<sub>2</sub>O de MEM et OCH<sub>2</sub>φ), 4,00 (s large) (H<sub>11</sub>), 4,59 (d) (H<sub>1</sub>), 3,18 (dd) (H<sub>2</sub>), 4,01 (d) (H<sub>3</sub>), 5,29 (dd) (H<sub>13</sub>), ~7,31 (Phényle).

Spectre de masse : Pic moléculaire (M+H)<sup>+</sup> = 796<sup>+</sup>

25 Spectre IR : (CHCl<sub>3</sub> sur Nicolet)

OH : ~3600 cm<sup>-1</sup> + associé complexe

C=O : 1730 "

C=N : ~1636 "

1606 "

30 Aromatique : 1494 "

**EXEMPLE 5 : 9-[O-[(2-méthoxy éthoxy) méthyl] oxime] de 3-dé[(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 3-(hydroxyimino) 6-O-méthyl érythromycine**

35 On met en solution dans 12,5 cm<sup>3</sup> d'éthanol, 110 mg du produit préparé à l'exemple 4. On ajoute 52 mg de palladium à 10 % sur charbon actif. On maintient sous pression d'hydrogène pendant 2 jours. On filtre. On évapore. On obtient un produit que l'on purifie par chromatographie sur silice en éluant avec le mélange éther isopropylique-méthanol-triéthylamine (90-5-5). On récupère 39 mg de produit recherché (1 isomère).

RMN : (CDCl<sub>3</sub>) 300 MHz

40 0,87 (t) ppm (CH<sub>3</sub> éthyle), 0,99 (d) 1,18 (d) 1,26 (d) 1,40 (d) (les autres méthyles), 1,23 (s) (12-Me), 1,36 (s) (6-Me), 2,23 (s) (N(Me)<sub>2</sub>), 2,90 (dq) (H<sub>10</sub>), ~2,30 (m) (H<sub>5</sub> + 1 autre H), 4,49 (q) (H<sub>2</sub>), 2,86 (s) (6-OMe), 3,38 (s) (OMe de MEM), 3,54 (m) et 3,76 (m) (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O de MEM), 5,15 (OCH<sub>2</sub>O de MEM), 4,56 (d) (H<sub>1</sub>), 3,27 (dd) (H<sub>2</sub>), 4,05 (s large) 4,20 (d) (H<sub>5</sub> et H<sub>11</sub>), 5,31 (dd) (H<sub>13</sub>), ~3,31 ; 4,39 (s) ; 1,80 (H mobiles),

SM : Pic moléculaire M<sup>+</sup> = 705<sup>+</sup>

45 IR : (CHCl<sub>3</sub> sur Nicolet)

OH : ~3590 cm<sup>-1</sup> + associé

C=O : 1725 "

**50 EXEMPLE 6 : 9-[O-[(2-méthoxy éthoxy) méthyl] oxime] de 3-dé(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 2-méthyl 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine**

**STADE A :** 9-[O-[(2-méthoxy éthoxy) méthyl] oxime] de 2'-O-acétyl 3-dé[(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy] 2-méthyl 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine

55 On met en solution dans 1 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, 0,1 g de produit préparé à l'exemple 2, stade C et 17 micro-litres d'iodure de méthyle. On ajoute ensuite 0,046 g d'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium, 0,20 cm<sup>3</sup> d'eau et 0,27 cm<sup>3</sup> d'une solution normale de soude. On agite pendant 5 heures. On extrait au chlorure de méthylène. On lave à l'eau. On réunit les phases organiques, les sèche. On filtre. On évapore à sec sous

pression réduite. On reprend à l'acétate d'éthyle et filtre. On évapore à sec le filtrat. On obtient 130 mg de produit que l'on chromatographie sur silice en éluant avec le mélange acétate d'éthyle-triéthylamine (98-2). On obtient 49 mg de produit recherché  $r_f = 0,2$ .

#### ANALYSES

5 RMN : (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)

On note la disparition du proton en 2 et une modification du proton H<sub>4</sub>.

0,85 ppm (CH<sub>3</sub>(-CH<sub>2</sub>)), 0,99 - 1,28 - 1,88 ppm (CH<sub>3</sub>(-CH)), 1,25 - 1,36 - 1,50 ppm (CH<sub>3</sub>(-C)), 2,03 ppm (OAc), 3,30 ppm (dq, J = 3 et 7 Hz) (H<sub>4</sub>), 3,4 à 3,8 ppm (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O).

10 **STADE B** : 9-[O-[(2-méthoxy éthoxy) méthyl] oxime] de 3-dé[(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 2-méthyl 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine

On met en solution dans 5 cm<sup>3</sup> de méthanol, 0,095 g de produit préparé comme au stade A. On agite 24 heures à température ambiante. On obtient 0,95 mg de produit que l'on purifie par chromatographie sur silice en éluant avec le mélange acétate d'éthyle-triéthylamine (98-2). On obtient 46 mg de produit recherché.

15 **ANALYSES** :

RMN : (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)

On note la disparition des protons du groupe "OAc". 0,85 ppm (CH<sub>3</sub>(-CH<sub>2</sub>)), 0,99 - 1,18 - 1,23 - 1,35 ppm (CH<sub>3</sub>(-CH)), 1,26 - 1,32 - 1,37 - 1,52 ppm (CH<sub>3</sub>(-C)), 2,82 ppm (6-OMe), 3,54 à 3,76 ppm (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3,35 - 4,33 ppm (H mobiles).

20 SM : (M+H)<sup>+</sup> : 705<sup>+</sup>

#### **EXEMPLE 7 : 11,12-carbonate cyclique de 3-de[(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine**

25

**STADE A** : 2'-acétate 11,12-carbonate cyclique de 3-O-de(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl) 6-O-méthyl érythromycine

A une suspension de 876 mg de 2'-acétate 4''-(phénylméthyl carbonate) 11,12-carbonate cyclique de 6-O-méthyl érythromycine (obtenu selon W. R. Baker, J. D. Clark, R. L. Stephens et K. H. Kim, J. Org. Chem., 1988, 53, 2340-2345) dans 25 cm<sup>3</sup> de méthanol, on ajoute 952 microlitres d'acide chlorhydrique 22°Be. On agite 16 heures à température ambiante, on évapore le méthanol, neutralise le milieu avec de la soude 2N. On extrait avec du chlorure de méthylène, sèche, filtre et évapore à sec. On chromatographie le résidu sur silice, éluant acétate d'éthyle-triéthylamine (95-5), on recueille 463 mg de produit recherché.

35 Spectre de RMN : (CDCl<sub>3</sub>) 300 MHz

0,87 (t) ppm (CH<sub>3</sub> de l'éthyle), 1,28 (s) (6-Me), 0,94 (d) - 1,11 (d) - 1,19 (d) - 1,24 (d) - 1,25 (d) (autres Me), 1,49 (s) (12-Me), 2,06 (s) (OAc), 2,26 (s) (N(Me)<sub>2</sub>), 2,5 à 2,75 (H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>8</sub>), 2,95 (q) (H<sub>10</sub>), 2,92 (s) (6-OMe), 3,49 (m) (H<sub>6</sub> et H<sub>5</sub>), 3,70 (d, J=2,5) (H<sub>8</sub>), 4,73 (s) (H<sub>11</sub>), 4,58 (d, J=7,5) (H<sub>1</sub>), 4,75 (dd) (H<sub>2</sub>), 5,13 (dd) (H<sub>13</sub>).

40 **STADE B** : 2'-acétate de 11,12-carbonate cyclique de 3-de[(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine

A une solution de 368 mg du produit obtenu au stade A ci-dessus, on ajoute 962 microlitres de diméthyl sulfoxyde et 752 mg de chlorhydrate de 1-éthyl 3-(3-diméthylamino propyl) carbodiimide (EDAC), on agite 20 minutes à température ambiante et ajoute 742 mg de trifluoroacétate de pyridinium et l'on poursuit l'agitation 16 heures. On ajoute 10 cm<sup>3</sup> d'eau, agite et extrait avec du chlorure de méthylène, lave avec une solution de bicarbonate de sodium, sèche, filtre et évapore à sec. On chromatographie le résidu sur silice, éluant acétate d'éthyle-triéthylamine (98-2). On obtient 278 mg de produit recherché, utilisé tel quel pour le stade suivant.

50 **STADE C** : 11,12-carbonate cyclique de 3-de[(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine

On agite 16 heures à température ambiante 278 mg du produit obtenu au stade B, en solution dans 20 cm<sup>3</sup> de méthanol. On évapore le solvant et chromatographie le résidu (245 mg auxquels sont ajoutés 75 mg d'une précédente préparation) sur silice, on obtient ainsi 254 mg de produit recherché que l'on cristallise dans l'éther pour recueillir 176 mg de produit attendu.

[alpha]<sub>D</sub> + 63° (C = 0,45 %, CHCl<sub>3</sub>)

Spectre de RMN : (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz ppm



2,65 (s) (6-OCH<sub>3</sub>), 2,68 (m) (H<sub>8</sub>), 2,97 (q) (H<sub>10</sub>), 3,04 (q) (H<sub>4</sub>), 3,18 (dd) (H<sub>2</sub>), 3,81 (q) (H<sub>2</sub>), 4,31 (d) (H<sub>1</sub>), 4,18 (d) (H<sub>5</sub>), 4,61 (H<sub>11</sub>).

**EXEMPLE 8 : (9S) 3-de[(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl- $\alpha$ -L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 9-deoxo 6-O-méthyl 3-oxo 9-(1-pipéridinyl) érythromycine**

**STADE A : 9-deoxo 9-imino 6-O-méthyl érythromycine**

A une solution de 8,4 g de 9-oxime de 6-O-méthyl érythromycine (obtenue selon EP 0180415) avec 220 cm<sup>3</sup> de méthanol et 44 g d'acétate d'ammonium, on ajoute : 45,1 cm<sup>3</sup> de chlorure de titane à 15 %. On agite 3 heures à température ambiante, verse sur 500 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. On ajoute une solution à 10 % de carbonate de potassium, filtre, décante, lave à l'eau, sèche et évapore à sec. On obtient 7,08 g du produit attendu, que l'on utilise tel quel pour le stade suivant.

**STADE B : 9-amino 9-deoxo 6-O-méthyl érythromycine**

7,0 g du produit obtenu au stade précédent sont mis en solution dans 140 cm<sup>3</sup> d'acide acétique et réduits catalytiquement en présence de 700 mg d'oxyde de platine à 80 %, sous atmosphère d'hydrogène à une pression de 1400 mbar. L'absorption terminée, on filtre, lave avec du chlorure de méthylène et évapore à sec. On reprend avec du chlorure de méthylène, lave avec une solution de bicarbonate de sodium, sèche et évapore à sec, on obtient 6,71 g du produit attendu que l'on utilise tel quel pour le stade suivant.

**STADE C : 9-amino 3-O-de(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl- $\alpha$ -L-ribo-hexopyranosyl) 9-déoxo 6-O-méthyl érythromycine**

On agite pendant 5 heures à température ambiante, 2 g du produit obtenu ci-dessus, avec 40 cm<sup>3</sup> d'eau et 1 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 22°Bé. On ajoute, ensuite, du chlorure de sodium puis amène à pH 8-9, avec de l'ammoniaque. On extrait avec du chlorure de méthylène et amène à sec sous pression réduite. Le résidu (2,2 g) est chromatographié sur silice, éluant acétate d'éthyle-méthanol-triéthylamine (92-5-3). On obtient 1,22 g du produit recherché, utilisé tel quel pour le stade suivant.

**STADE D : (9S) 3-O-de(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl- $\alpha$ -L-ribo-hexopyranosyl) 9-deoxo 6-O-méthyl 9-(1-pipéridinyl) érythromycine**

A une solution de 0,59 g du produit obtenu au stade C, dans 2,8 cm<sup>3</sup> de méthanol, on ajoute 0,28 cm<sup>3</sup> d'acide acétique et 0,6 cm<sup>3</sup> de glutaraldéhyde à 50 % dans l'eau puis 0,125 g de cyanoborohydrure de sodium. On agite 1 heure 30 à température ambiante. On verse le milieu réactionnel sur 90 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse de phosphate monosodique à 5 %, extrait avec du chlorure de méthylène, sèche, filtre et évapore à sec. On obtient 0,7 g de résidu que l'on chromatographie sur silice (éluant acétate d'éthyle-triéthylamine (98-2)). On obtient 328 mg de produit recherché.

Spectre IR : (CHCl<sub>3</sub> sur Nicolet)

OH complexe 3490 - 3390 cm<sup>-1</sup>

C=O 1723 cm<sup>-1</sup>

Spectre de RMN : (CDCl<sub>3</sub>) 300 MHz

0,85 (t) ppm (CH<sub>3</sub> éthyle), 1,01 (s) (12-CH<sub>3</sub>), 1,28 (s) (6-CH<sub>3</sub>), 2,72 (dq) (H<sub>2</sub>), 3,84 (dl) (H<sub>3</sub>), ~ 1,54 (m) (H<sub>4</sub>), ~ 3,39 (masqué) (H<sub>5</sub>), 3,10 (s) (6-OMe), 5,02 (dd) (H<sub>13</sub>), 1,47 (m) et 1,89 (m) (CH<sub>2</sub> éthyle), 3,93 (s) (H<sub>11</sub>), 2,85 à 3,1 (m) (H<sub>9</sub> et H<sub>10</sub>), 2,65 (mélange) et 2,86 (mélange) (NCH<sub>2</sub>), 4,62 (d) (H<sub>1</sub>), 3,24 (dd) (H<sub>2</sub>), 2,50 (m) (H<sub>3</sub>), 1,27 (m) et 1,66 (m) (CH<sub>2</sub> en 4'), 3,53 (m) (H<sub>8</sub>).

**STADE E : (9S) 2'-acétate de 3-O-de(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl- $\alpha$ -L-ribo-hexopyranosyl) 9-deoxo 6-O-méthyl 9-(1-pipéridinyl) érythromycine**

A une solution de 160 mg du produit obtenu au stade D, dans 9 cm<sup>3</sup> d'acétone, on ajoute 242,8 mg de carbonate de potassium et 172,7 microlitres d'anhydride acétique. On agite 72 heures à température ambiante. On coule le milieu réactionnel sur de la glace, extrait avec de l'éther, lave avec une solution de bicarbonate de sodium puis à l'eau, sèche et évapore à sec, on obtient 164 mg du produit recherché.

Spectre IR : (CHCl<sub>3</sub> sur Nicolet)

OAc 1743 cm<sup>-1</sup>

lactone 1723 cm<sup>-1</sup>

OH ~ 3520 cm<sup>-1</sup>

Spectre de RMN : (CDCl<sub>3</sub>) 250 MHz

0,84 (t) ppm (CH<sub>3</sub> éthyle), 1,05 à 1,30 (CH<sub>3</sub> des CH<sub>3</sub>CH), 2,11 (s) (OAc), 3,12 (s large) (6-OMe), ~ 5,01 (H<sub>13</sub>),  
 5 3,94 (s large) (H<sub>11</sub>), 2,6 à 3,1 (CH<sub>2</sub>N et H<sub>2</sub>, H<sub>9</sub>, H<sub>10</sub>), 4,85 (d) (H<sub>1</sub>), 4,65 (dd) (H<sub>2</sub>), ~ 3,46 (H<sub>5</sub>).

**STADE F :** (9S) 2'-acétate de 3-de[(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl-alpha-L-ribo-pyranosyl) oxy] 9-deoxo 6-O-méthyl 3-oxo 9-(1-pipéridinyl) érythromycine

10 On opère comme au stade B de l'exemple 7, à partir de 207 mg de produit obtenu comme au stade E, en utilisant 489 microlitres de diméthyl sulfoxyde, 374 mg de [1-éthyl 3-(3-diméthyl aminopropyl) carbodiimide] (E.D.A.C.) et 374 mg de trifluoroacétate de pyridinium. Après chromatographie sur silice (éluant éther isopropylique-méthanol-triéthylamine (95-5-5)) on obtient 120 mg du produit attendu, utilisé tel quel pour le stade suivant.

15 **STADE G :** (9S) 3-de[(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 9-deoxo 6-O-méthyl 3-oxo 9-(1-pipéridinyl) érythromycine

20 On opère comme au stade C de l'exemple 7, à partir de 120 mg du produit obtenu au stade E, ci-dessus. Après chromatographie sur silice (éluant éther isopropylique-méthanol-triéthylamine (95-5-5)) puis Microbondapack ® C18 éluant : acétonitrile-eau (80-20) (avec 0,075 % d'acide trifluoroacétique), on obtient 70 mg du produit recherché.

[alpha]<sub>D</sub> + 39° (C = 1 % CHCl<sub>3</sub>)

Spectre de RMN : (CDCl<sub>3</sub>) 300 MHz

25 0,88 (t) ppm (CH<sub>3</sub> éthyle), 1,08 (s) (12-Me), 1,23 (s) (6-Me), 1,01 à 1,28 ; 1,44 (d) (CH<sub>3</sub> des CH<sub>3</sub>CH), 2,34 (s) (N(Me)<sub>2</sub>), 2,5 à 2,8 (CH<sub>2</sub>N, H<sub>3</sub> et autres), 3,13 (s) (OMe), 3,51 (m) (H<sub>8</sub> et H<sub>2</sub>), 3,22 (s) (H<sub>11</sub>), 3,98 (q) (H<sub>2</sub>), 4,35 (d) (H<sub>1</sub>), 4,78 (d) (H<sub>5</sub>), 5,05 (dd) (H<sub>13</sub>).

30 **EXEMPLE 9 :** (9S) 9-amino 3-de[(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 9-deoxo 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine

**STADE A :** 2'-(phénylméthyl carbonate) de 3-O-de(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl) 9-deoxo 6-O-méthyl 9-[(phénylméthoxy) carbonyl] amino] érythromycine

35 A un mélange de 1,5 g de produit obtenu au stade C de l'exemple 8 avec 11 cm<sup>3</sup> de dioxanne et 0,88 g de carbonate de potassium, on ajoute 0,8 cm<sup>3</sup> de chloroformiate de benzyle. On agite 5 heures à température ambiante et ajoute 0,44 g de carbonate de potassium et 0,4 g de chloroformiate de benzyle. On poursuit l'agitation encore 2 heures, reprend avec du chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche et évapore à sec sous vide. On chromatographie le résidu (2,5 g) sur silice (éluant : chlorure de méthylène-méthanol-triéthylamine (96-3-1)). On obtient 1,71 g du produit recherché, utilisé tel quel pour le stade suivant.

**STADE B :** (9S) 2'-(phénylméthyl carbonate) de 3-de[(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 9-deoxo 6-O-méthyl 3-oxo 9-[(phénylméthoxy) carbonyl] amino] érythromycine

45 On opère comme au stade B de l'exemple 7, à partir de 2 g de produit obtenu comme au stade A ci-dessus, en utilisant 1,5 cm<sup>3</sup> de diméthylsulfoxyde, 1,8 g de E.D.A.C. et 1,8 g de trifluoroacétate de pyridinium. Après chromatographie sur silice (éluant chlorure de méthylène-méthanol (97-3), on obtient 757 mg de produit recherché, utilisé tel quel pour le stade suivant.

50 **STADE C :** (9S) 3-de[(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 9-deoxo 6-O-méthyl 3-oxo 9-[(phénylméthoxy) carbonyl] amino] érythromycine

On opère comme au stade C de l'exemple 7, à partir de 0,75 g du produit obtenu ci-dessus. Après chromatographie sur silice, on recueille 372 mg du produit recherché, utilisé tel quel pour le stade suivant.

55

**STADE D :** (9S) 9-amino 3-de[(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 9-deoxy 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine

On agite 24 heures sous pression d'hydrogène (1,5 bar) 150 mg du produit obtenu au stade E, 6 cm<sup>3</sup> d'acide acétique et 150 mg de palladium à 9,5 % sur charbon actif. On filtre, lave avec de l'éthanol et évapore à sec. On reprend le résidu avec du chlorure de méthylène, lave avec de la soude 2N puis à l'eau, sèche et évapore à sec. Après chromatographie sur silice (éluant chloroforme-méthanol-ammoniacque (9-1-0,1)) on obtient 50 mg du produit recherché.

Spectre de RMN : (CDCl<sub>3</sub>) ppm  
1,88 (H<sub>8</sub>), 1,94 (H<sub>10</sub>), 2,48 (H<sub>3</sub>), 2,55 (H<sub>9</sub>), 3,08 (H<sub>4</sub>), 3,28 (H<sub>2</sub>), 3,65 (H<sub>11</sub>), 3,8 (H<sub>2</sub>), 4,3 (H<sub>1</sub>), 5,13 (H<sub>13</sub>).

**EXEMPLE 10 :** 11,12-dideoxy-3-de[(2,6-dideoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy]-6-O-méthyl-3-oxo-12,11-[oxycarbonyl[(1-phénylbutyl)imino]] érythromycine

**Stade A :** 2'-acétate de 11,12-dideoxy-3-O-de(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl)-6-O-méthyl-12,11-[oxycarbonyl[(4-phénylbutyl) imino]] érythromycine

On introduit 649 mg de 2'-acétate-4''-(phénylméthyl carbonate) de 11,12-dideoxy-6-O-méthyl-12,11-[oxycarbonyl [(4-phénylbutyl)imino]] érythromycine dont la préparation est décrite ci-après dans une solution renfermant 13 cm<sup>3</sup> de méthanol et 0,23 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré. On maintient le mélange réactionnel sous agitation pendant 48 heures à la température ambiante. On évapore le méthanol sous pression réduite et ajoute 10 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. On glace, neutralise et décante. On extrait la phase aqueuse de l'acétate d'éthyle, lave et sèche. On obtient 626 mg d'un produit que l'on chromatographie sur silice : éluant acétate d'éthyle, méthanol (95-5). On obtient ainsi 339 mg du produit recherché.

Spectre IR dans CHCl<sub>3</sub>

OH 3618cm<sup>-1</sup>  
3594cm<sup>-1</sup>

C=O 1740cm<sup>-1</sup>  
1711cm<sup>-1</sup>

C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>C 1492cm<sup>-1</sup>

Spectre de masse pic moléculaire 789,6 = MH<sup>+</sup>

Spectre RMN CDCl<sub>3</sub> 300MHz

2,45-2,8 (m) CH<sub>2</sub>Ph+H<sub>2</sub>+H<sub>8</sub>+H<sub>3</sub>-ax

3,42 (dd) H<sub>3</sub>

3,65 (m) CH<sub>2</sub>N-C=O

4,76 (dd) H<sub>2</sub>-ax

7,11-7,28 aromatiques

**Stade B :** 2'-acétate de 11,12-dideoxy-3-de[(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy]-6-O-méthyl-12,11-[oxycarbonyl[(4-phénylbutyl) imino]] érythromycine

On verse à 21° C, une solution renfermant 300 mg de produit préparé au stade précédent et 2,15 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène dans une suspension renfermant 0,4 cm<sup>3</sup> de DMSO, 1,6 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène et 438 mg d'EDAC. On maintient le mélange réactionnel sous agitation à la température ambiante pendant 30 minutes. On refroidit à 15° C et introduit une solution de 438 mg de trifluoroacétate de pyridinium dans 1,5 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. On lave par une solution de bicarbonate de sodium puis à l'eau, sèche et évapore à sec. On obtient 348 mg d'un produit que l'on utilise tel quel dans le stade suivant. rf = 0,13.

	RMN $\text{CDCl}_3$	ppm
	2,07 (s)	$\text{OC} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$
5	3,00	$\text{H}_4$
	3,89 (q)	$\text{H}_2$
	3,66 (m)	$\text{CH}_2\text{-N}-\begin{array}{c} \text{C} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$
10	7,10 à 7,30	H aromatique
	4,74 (dd)	$\text{H}_2$

15 **STADE C** : 11,12-dideoxy-3-de[(2,6-dideoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl- $\alpha$ -L-ribohexopyranosyl) oxy]-6-O-méthyl-3-oxo-12,11-[oxycarbonyl[(4-phénylbutyl)imino]]-érythromycine

On met en suspension 278 mg de produit préparé au stade précédent dans 3  $\text{cm}^3$  de méthanol. On maintient le mélange réactionnel sous agitation pendant 60 heures à la température ambiante. On chromatographie sur silice en éluant avec le mélange acétate d'éthyle-méthanol (95-5). On évapore le méthanol sous pression réduite. On obtient 280 mg d'un produit que l'on chromatographie avec un mélange chlorure de méthylène

méthanol (9-1). On obtient 133mg de produit recherché.

Spectre IR :

OH : 3440 $\text{cm}^{-1}$   
 25 C=O : 1747 $\text{cm}^{-1}$   
 1711 $\text{cm}^{-1}$

RMN

2,49 (dd)  $\text{H}_3$   
 3,20 dd  $\text{H}_2$   
 30 3,10  $\text{H}_4$   
 3,86  $\text{H}_2$

Préparation du produit de départ de l'exemple 10.

35 On introduit sous atmosphère d'argon, 830 mg de 4-phényl-butylamine dans une suspension renfermant 1,17 g de 2'-acétate-12-(1H-imidazole-1-carboxylate)-4''-(phénylméthyl carbonate) de 10,11-didehydro-11-deoxy-6-O-méthyl-érythromycine préparé comme indiqué dans J. Org. CHem. (1988) 53,2340-2345, 2,7  $\text{cm}^3$  de cyanure de méthylène et 0,27  $\text{cm}^3$  d'eau. On maintient le mélange réactionnel sous agitation pendant 2 heures à 50°. On ajoute 150  $\text{cm}^3$  de chlorure de méthylène, et refroidit au bain de glace. On ajoute 30  $\text{cm}^3$  d'une

40 solution de phosphate acide de sodium 0,5 M. On décante, extrait au chlorure de méthylène, lave, sèche et évapore à sec. On chromatographie sur silice le produit obtenu : éluant acétate d'éthyle-méthanol (95-5). On obtient 952 mg du produit recherché.

Spectre IR

C=O 1739  $\text{cm}^{-1}$   
 45 1711  $\text{cm}^{-1}$   
 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>C 1495  $\text{cm}^{-1}$

Spectre Ultra-violet

inf : 216 nm  $E_1 = 103$   
 inf : 259 nm  $E_1 = 4,5$   
 50 inf : 266 nm  $E_1 = 3$

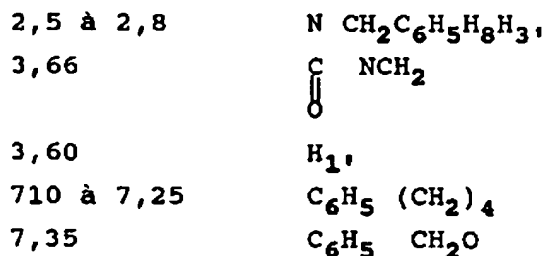
Spectre de masse

pic moléculaire = 1081,7 =  $\text{MH}^+$

Spectre RMN

Dans  $\text{CDCl}_3$  sur 400 MHz.

55



**EXEMPLE 11 : 11,12-dideoxy-3-de[(2,6-dideoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl)oxy]-6-O-méthyl-3-oxo-12,11-[oxycarbonyl[[2-[méthyl(phénylméthyl)amino]éthyl]imino]] érythromycine**

**Stade A : 11,12-dideoxy-3-O-de(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl)-6-O-méthyl-12,11-[oxycarbonyl[[2-[méthyl(phénylméthyl)amino]éthyl]imino]] érythromycine**

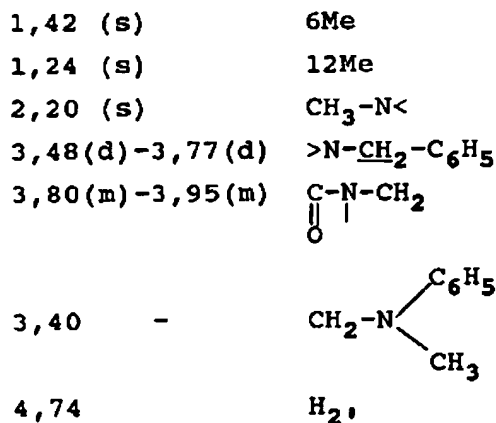
On maintient sous agitation pendant une heure à la température ambiante 460 mg du produit préparé ci-après (préparation du produit de départ de l'exemple 11), 9,2 cm<sup>3</sup> de méthanol et 0,23 cm<sup>3</sup> d'une solution d'acide chlorhydrique concentré, puis 48 heures à la température ambiante. On reprend le résidu à l'eau puis au chlorure de méthylène. On amène à PH basique. On décante, extrait la phase aqueuse au chlorure de méthylène. On lave, sèche et évapore à sec. On obtient 432 mg d'un produit que l'on chromatographie sur silice : éluant acétate d'éthyle-méthanol (9-1). On obtient ainsi 312 mg du produit recherché.

Spectre IR :

OH : 3618 cm<sup>-1</sup>  
3594

C=O : 1742 cm<sup>-1</sup>  
1709 cm<sup>-1</sup>

RMN dans CDCl<sub>3</sub> sur 300 MHz



**Stade B : 2'-acétate de 11,12-dideoxy-3-de[(2,6-dideoxy-3-C-méthyl 3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl)oxy]-6-O-méthyl-12,11-[oxycarbonyl[2-[méthyl(phényl méthyl) amino]éthyl]imino]] érythromycine**

On ajoute à 20°C 200 mg du produit préparé au stade précédent en solution dans 1,4 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène dans une suspension renfermant 286 mg d'EDAC, 0,26 mg de DMSO et 1,2 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. On maintient le mélange réactionnel sous agitation pendant 30 minutes à la température ambiante. On refroidit à 14°C et introduit à cette température une solution renfermant 286 mg de trifluoroacétate de pyridinium et 1,3 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. On agite pendant 30 minutes à 15°C et laisse revenir à la température ambiante. On traite avec du bicarbonate de sodium, dilue au chlorure de méthylène, lave, sèche et évapore à sec. On obtient 350 mg du produit recherché brut que l'on purifie par chromatographie sur silice éluant : acétate d'éthyle-méthanol (95-5). On obtient 145 mg de produit recherché :

Spectre UV dans EtOH

max 258 nm  $\epsilon_s = 400$   
 dans EtOH-NaOH 0,1N  
 max 292 nm  $\epsilon_s = 20100$   
 Présence  $\beta$  ceto ester

5 RMN

10	2,17 (s)	
	2,25 (s)	
15	3,48 (d) - 3,70 (d) N-CH <sub>2</sub> - $\Phi$	
	3,80	
	3,87	
20	4,74 (dd)	H <sub>2</sub> ,
	7,17 à 7,30	aromatiques

25 Stade C : 11,12-dideoxy-3-de[(2,6-dideoxy-3-C-méthyl 3-O-méthyl- $\alpha$ -L-ribohexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl-3-oxo-12,11-[oxycarbonyl [[2-[méthyl(phénylméthyl) amino] éthyl] imino] érythromycine

30 On maintient sous agitation pendant une nuit à la température ambiante 106 mg du produit préparé au stade précédent et 6 cm<sup>3</sup> de méthanol. On maintient le mélange réactionnel pendant une nuit à la température ambiante. On évapore le méthanol. On obtient 106 mg d'un produit que l'on chromatographie sur silice éluant : acétate d'éthyle-triéthylamine (95-5) on obtient 55 mg du produit recherché.

Analyse pour C<sub>41</sub>H<sub>65</sub> N<sub>3</sub>O<sub>16</sub> = 759-99

RMN :

35	1,34 (s)	12 Me
	1,48 (s)	6 Me
	2,18 (s)	
40		
45	2,27 (s)	
	3,00 à 3,24	H <sub>2</sub> , et H <sub>4</sub>
	3,57 (s)	H <sub>11</sub>
50	4,23 (d) et 4,28 (d)	H <sub>1</sub> , et H <sub>5</sub>
	2,48 H <sub>3</sub> , H <sub>8</sub> et CH <sub>2</sub> $\Phi$	

55 Préparation du produit de départ de l'exemple 11

11,12-dideoxy-6-O-méthyl-12,11-[oxycarbonyl[[2-[méthyl(phényl-méthyl) amino] éthyl] imino]] érythromycine

**Stade A : 11,12-dideoxy-6-O-méthyl-12,11-[oxycarbonyl[[2-[(phénylméthyl) amino] éthyl] imino]] érythromycine**

On introduit 1,1 g de 2'-acétate-12-(1H-imidazole-1-carboxylate)-4''-(phénylméthyl carbonate) de 10,11-didehydro-11-deoxy-6-O-méthyl-érythromycine, dans un mélange de 2,7 cm<sup>3</sup> de cyanure de méthyle et 0,27 cm<sup>3</sup> d'eau. On introduit 1,8 cm<sup>3</sup> de N-benzyléthylènediamine. On maintient le mélange réactionnel sous agitation à 50°C pendant 5 heures. On dilue au chlorure de méthylène et refroidit au bain de glace. On ajoute 30 cm<sup>3</sup> d'une solution 0,5 M de phosphate monosodique. On décante, extrait au chlorure de méthylène, lave, sèche et évapore à sec. On obtient 1,6 g de produit que l'on purifie par chromatographie sur silice éluant acétate d'éthyle-méthanol (98-2). On obtient 800 mg de produit recherché.

**Analyses physiques**

Spectre infra-rouge

C=O 1739 cm<sup>-1</sup>

1710 cm<sup>-1</sup>

C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> 1494 cm<sup>-1</sup>

Spectre de masse

Pic moléculaire = 1082 = MH<sup>+</sup>

Spectre RMN

Dans CDCl<sub>3</sub> sur 300 MHz

3,07 (q)	H <sub>10</sub>
3,34 (s)	3°OMe
3,61 (s)	H <sub>11</sub>
3,83 (m)	CH <sub>2</sub> N-C=O et N-CH <sub>2</sub> Ph
7,14 à 7,35	aromatiques N-CH <sub>2</sub> Ph

**Stade B : 11,12-dideoxy-6-O-méthyl-12,11-[oxycarbonyl[[2-[méthyl(phénylméthyl) amino] éthyl] imino]] érythromycine**

On ajoute 50 cm<sup>3</sup> d'une solution d'aldéhyde formique à 37 % et de l'acide formique dans une solution renfermant 13 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène et 0,60 g du produit préparé au stade précédent. On agite le mélange réactionnel sous agitation pendant 4 heures à la température ambiante puis à 70°C pendant 7 heures. On dilue au chlorure de méthylène, ajoute de l'eau et neutralise avec du bicarbonate de sodium. On décante, lave, sèche et évapore à sec. On chromatographie sur silice : éluant acétate d'éthyle-méthanol (95-5). On obtient 480 mg de produit recherché.

**Analyses**

Spectre IR :

C=O 1737 cm<sup>-1</sup>

1708 cm<sup>-1</sup>

C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> 1494 cm<sup>-1</sup>

SM :

MH<sup>+</sup> = 1096,9<sup>+</sup>

Spectre RMN :

1,12 (s)	12 Me
1,40 (s)	6 Me
2,19	CH <sub>3</sub> -N <
2,96 (s)	6.0 Me
3,62 (sl)	H <sub>11</sub>
4,30 (m)	H <sub>5</sub> - ax
4,73 (dd)	H <sub>2</sub> - ax
7,15 à 7,39	aromatiques
2,87	H <sub>2</sub>

**EXEMPLE 12 : 9-[O-(2-bromoéthyl) oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine**

A 1,18 g de produit obtenu à l'exemple 3 dans 20 cm<sup>3</sup> de méthanol, on ajoute 880 mg puis 440 mg d'hydrobromure de 2-bromoéthoxyamine après 24 heures d'agitation, à température ambiante en maintenant le pH = 3. On agite 18 heures supplémentaires et ajoute 30 cm<sup>3</sup> d'eau, essore les cristaux, les lave à l'eau, les sèche


à 60°C et obtient 1,2 g de (9R) 9-déoxo 12-déoxy 3-dé (2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha L-ribo hexopyranosyl) oxy] 9,12-époxy 9-méthoxy érythromycine (F = 188-190°C) dans 10 cm<sup>3</sup> d'eau et ajoute de l'ammoniaque concentré jusqu'à pH = 11-12. On extrait à l'acétate d'éthyle, concentre sous pression réduite et obtient 1,0 g de produit attendu. F = 150-152°C.

5	Spectre RMN (ppm) CDCl <sub>3</sub> :	
	0,86 (t)	CH <sub>3</sub> éthyle
	1,23 (s)	12-Me
	1,40 (s)	6-Me
	2,26 (s)	N(Me) <sub>2</sub>
10	2,45 (m)	H <sub>3</sub>
	2,60 (pl)	H <sub>10</sub>
	2,76 (s)	6-OMe
	3,13 (m)	H <sub>4</sub>
	3,18 (dd)	H <sub>2'</sub>
15	3,52 (m)	CH <sub>2</sub> Br
	3,55 (m)	H' <sub>5</sub>
	3,70 (m)	H <sub>8</sub> isom. E
	3,86 (q)	H <sub>2</sub>
	3,90 (d)	H <sub>11</sub>
20	4,18 à 4,35	H' <sub>1</sub> , H <sub>5</sub> et NOCH <sub>2</sub> + 1H mobile
	5,17 (dd)	H <sub>13</sub>
	3,26 (s) 3,45	H mobiles.

25 **EXEMPLE 13 : (E) 9-O-[2-[[2-(1-pyrrolidinyl éthyl) amino] éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.**

On agite 0,3 g du produit obtenu à l'exemple 12 et 3 cm<sup>3</sup> de N-aminoéthyl pyrrolidine pendant 72 heures à température ambiante, on ajoute 5 cm<sup>3</sup> d'éthanol et agite 24 heures supplémentaires, évapore sous pression réduite, chromatographie l'extrait sec (0,35 g) sur silice (éluant : acétate d'éthyleméthanol-triéthylamine 90-8-2) et recueille 0,204 g du produit recherché.

30 Spectre RMN (ppm) 300 MHz CDCl<sub>3</sub> :

	0,86	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>
35	0,98	8-CH <sub>3</sub>
	1,22	12-CH <sub>3</sub>
40	1,38	6-CH <sub>3</sub>
	1,75-2,49	Les CH <sub>2</sub> du pyrrolidinyl
	2,26	-N-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	2,4 à 2,6	HN-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N 
45	2,74	
	2,8 à 3	O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH
	4,0 à 4,2	
50	3,19	H' <sub>2</sub>
	3,86	H <sub>2</sub>
	5,17	H <sub>13</sub>

55 En opérant comme à l'exemple 12 à partir du produit obtenu à l'exemple 3 et du dérivé d'hydroxylamine approprié sous forme de chlorhydrate, on a préparé les produits des exemples suivants :



**EXEMPLE 14 :** (E) 9-O-[(2-pyridinyl) méthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

F = 167-169°C.

**EXEMPLE 15 :** (E) 9-O-[(3,5-diméthyl 4-isoxazolyl) méthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

F = 222-224°C.

**EXEMPLE 16 :** (E) 9-O-[(4-nitrophényl) méthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

Rf = 0,40 (C<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MEOH-9-1)

**EXEMPLE 17 :** (E) 9-oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

F = 268-270°C.

En opérant comme à l'exemple 13 à partir du dérivé bromé obtenu à l'exemple 12 et des réactifs aminés appropriés, on a préparé les produits des exemples suivants :

**EXEMPLE 18 :** 9-O-[2-(diéthylamino) éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

F = 158-160°C. [alpha]<sub>D</sub> = + 2,5 (C = 0,5% CHCl<sub>3</sub>)

**EXEMPLE 19 :** 9-O-[2-(1-pyrrolidinyl) éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

F = 210-212°C. [alpha]<sub>D</sub> = + 8,5 (C = 0,85% CHCl<sub>3</sub>)

**EXEMPLE 20 :** 9-O-[2-(1-azétidinyl) éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

Rf = 0,37 (AcOEt-MEOH-TEA 90-5-5)

**EXEMPLE 21 :** 9-O-[2-(4-morpholinyl) éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

F = 198-200°C. [alpha]<sub>D</sub> = + 5 à + 8 (C = 0,85% CHCl<sub>3</sub>)

**EXEMPLE 22 :** 9-O-[2-(1-pipéridinyl) éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

F = 194-196°C. [alpha]<sub>D</sub> = + 10° (C = 0,6% CHCl<sub>3</sub>)

**EXEMPLE 23 :** (E) 9-O-[2-(propylamino) éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

Rf = 0,34 (AcOEt-TEA 95-5)

**EXEMPLE 24 :** (E) 9-O-[2-[[2-(diméthylamino) éthyl] amino] éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

Rf = 0,17 (AcOEt-MEOH-TEA 80-10-10)

**EXEMPLE 25 :** (E) 9-O-[2-(4-méthyl 1-pipérazinyl) éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

F = 160-162°C.  $[\alpha]_D = -3^\circ$  (C = 0,4% MEOH)

5

**EXEMPLE 26 :** (E) 9-O-[2-[[3-(diméthylamino) propyl] amino] éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

$[\alpha]_D = +6^\circ$  (C = 1%  $\text{CHCl}_3$ )

10

**EXEMPLE 27 :** (E) 9-O-[2-[[2-(1-pipéridinyl) éthyl] amino] éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

$[\alpha]_D = +4^\circ$  (C = 0,7%  $\text{CHCl}_3$ )

15

**EXEMPLE 28 :** (E) 9-O-[2-[(1-méthyléthyl) amino] éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

F = 188-190°C.  $[\alpha]_D = +7^\circ$  (C = 1%  $\text{CHCl}_3$ )

20

**EXEMPLE 29 :** (E) 9-O-[2-(hexahydro 1H-azépin-1-yl) éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

F = 206-208°C.  $[\alpha]_D = +1,2^\circ$  (C = 0,85% MEOH)

25

**EXEMPLE 30 :** (E) 9-O-(2-aminoéthyl) oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

F = 190-192°C.

30

**EXEMPLE 31 :** (E) 9-O-[2-[(2-propynyl) amino] éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

F = 152-154°C.

35

**EXEMPLE 32 :** 9-O-[2-[(phénylméthyl) amino] éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

F = 200 puis 222-224°C.  $[\alpha]_D = +2^\circ$  (C = 1% MEOH)

40

**EXEMPLE 33 :** (E) 9-O-[2-[méthyl (phénylméthyl) amino] éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

F = 130-135°C.  $[\alpha]_D = +15^\circ$  (C = 0,9% MEOH)

45

**EXEMPLE 34 :** (E) 9-O-[2-[[3-(diéthylamino) propyl] méthyl-amino] éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

R<sub>f</sub> = 0,2 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MEOH- $\text{NH}_4\text{OH}$  90-10-1)

50

**EXEMPLE 35 :** (3S) 9-O-[2-(diméthylamino) éthyl] oxime de 3-O-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

On chauffe au reflux pendant 4 heures une solution de 0,59 g du produit obtenu au stade A de l'exemple 3 et 0,27 g de chlorhydrate de N,N-diméthylaminoéthoxyamine dans 12 cm<sup>3</sup> de méthanol. On reprend avec de l'éthanol aqueux et amène à pH = 8-9 avec de l'ammoniaque, décante, lave, sèche, filtre et évapore à sec sous pression réduite. On chromatographie le résidu (0,76 g) sur silice (éluant : acétate d'éthyle-triéthylamine 95-5) et recueille 158 mg de produit attendu cristallisé dans l'hexane. F = 156°C.

55

Spectre RMN 300 MHz (CDCl<sub>3</sub>) :

	0,87 (t)	CH <sub>3</sub> éthyle
	1,33-1,41 (s)	6 et 12 méthyle
	2,72 (d,q)	H <sub>2</sub>
5	3,48 (d,J=10,5Hz)	H <sub>3</sub>
	~ 3,72 (d,J=1,5Hz)	H <sub>5</sub>
	4,32 (d,d)	H <sub>13</sub>
	1,84 (d,J=1Hz)	10 méthyle
	5,77	H <sub>11</sub>
10	4,21	OCH <sub>2</sub>
	2,66	CH <sub>2</sub> N
	4,39 (d)	H' <sub>1</sub>
	3,25 (dd)	H' <sub>2</sub>
	2,48 (m)	H' <sub>3</sub>

15

**EXEMPLE 36 : (E) 9-O-[2-(diméthylamino) éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 11-déoxy 10,11-didéhydro 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.**

**Stade A :** Acétate de (3S) 9-O-[2-(diméthylamino) éthyl] oxime de 3-O-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl érythromycine.

On agite 24 heures à température ambiante 228 mg du produit obtenu à l'exemple 35, 96 mg de carbonate de potassium et 0,05 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique dans 4 cm<sup>3</sup> d'acétone. On ajoute encore 19 mg de carbonate de potassium et 0,010 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique et agite 4 heures. On verse le mélange réactionnel sur de la glace et amène à pH = 8-9 avec de l'ammoniaque. On extrait avec du chlorure de méthylène, sèche, filtre et évapore à sec sous pression réduite. On obtient 250 mg de produit que l'on chromatographie sur silice (éluant : acétate d'éthyle-triéthylamine 95-5) et recueille 175 mg du produit recherché.

Spectre RMN 300 MHz (CDCl<sub>3</sub>)

	0,86 (t)	15 méthyle
30	0,90 (d)	6 méthyle
	1,25-1,40	6 et 12 méthyle
	1,83 (d,J=1Hz)	10 CH <sub>3</sub>
	2,06 (s)	OAC
	2,73	H <sub>2</sub>
35	3,41 (d,J=10Hz)	H <sub>3</sub>
	4,91 (dd)	H <sub>13</sub>
	5,74 (d,J=1Hz)	H <sub>11</sub>
	4,18 (t)	OCH <sub>2</sub> N
	2,66	CH <sub>2</sub> N
40	4,60 (d)	H' <sub>1</sub>
	4,77 (dd)	H' <sub>2</sub>

**Stade B :** (E) 9-O-[2-(diméthylamino) éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 11-déoxy 10,11-didéhydro 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

45

A une solution de 240 microlitres de diméthylsulfoxyde et 240 mg de 1-éthyl 3-(3-diméthylaminopropyl) carbodiimide (EDAC) dans 2 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, on ajoute 160 mg du produit obtenu au stade A ci-dessus en solution dans 2 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. On agite 30 minutes à température ambiante, refroidit à 15°C et en maintenant la température, on ajoute 260 mg de trifluoroacétate de pyridinium en solution dans 2 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. On agite encore 1 heure à 15°C, ajoute 5 cm<sup>3</sup> d'eau, amène à pH = 8-9 avec de l'ammoniaque, extrait avec du chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche, filtre, évapore à sec sous pression réduite, reprend avec 10 cm<sup>3</sup> de méthanol, agite 16 heures et évapore à sec sous pression réduite. L'extrait sec 0,3 g est chromatographié sur silice (éluant : acétate d'éthyle-triéthylamine 95-5). On recueille 62 mg de produit recherché.

65 Spectre RMN 300 MHz (CDCl<sub>3</sub>)

	0,86 (t)	15 CH <sub>3</sub>
	1,77 et 1,85	10 CH <sub>3</sub>
	3,89	H <sub>2</sub>

	4,91 (dd)	H <sub>13</sub>
	5,66 et 5,76	H <sub>11</sub>
	4,10 à 4,30	OCH <sub>2</sub>
	2,65	CH <sub>2</sub> N
5	3,20 (dd)	H' <sub>2</sub>
	2,26 et 2,27-2,30	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

**EXEMPLE 37 : (E) 9-O-(3-pipéridinyl) oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.**

10

a) On chauffe à 65°C pendant 6 heures une solution de 0,6 g du produit obtenu à l'exemple 3 et 0,86 g de produit obtenu à la préparation ci-dessous dans 12 cm<sup>3</sup> de méthanol. On évapore le solvant, reprend le résidu avec 10 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, ajoute 10 cm<sup>3</sup> d'eau et amène à pH = 8 avec de l'ammoniaque. On décante, lave à l'eau salée, sèche et évapore à sec sous pression réduite après chromatographie sur silice (éluant : acétate d'éthyle-triéthylamine 98-2), on obtient 550 mg du composé benzyloxycarbonyl intermédiaire.

15

b) hydrogénolyse

On agite 12 heures à température ambiante une solution de 250 mg du produit obtenu ci-dessus dans 10 cm<sup>3</sup> de méthanol avec 100 mg de palladium sur charbon actif et sous pression de 1,5 bar d'hydrogène. On filtre, lave avec du méthanol et évapore le filtrat à sec sous pression réduite. On chromatographie le résidu (200 mg) sur silice (éluant : chloroforme-méthanol-ammoniaque 92-8-0,5) et obtient 160 mg du produit recherché.

20

Spectre RNM 300 MHz (CDCl<sub>3</sub>)

25	0,86 (t)	CH <sub>3</sub> éthyle
	1,39 (s,d)	6 CH <sub>3</sub>
	2,26 (s)	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	2,58	H <sub>10</sub>
	2,67-3,16	-CH <sub>2</sub> -NH-CH <sub>2</sub> -
30	3,58	H' <sub>5</sub>
	3,70	H <sub>8</sub>
	3,87	H <sub>3</sub>

**Préparation de l'exemple 37 : Chlorhydrate de O-[1-(benzyloxycarbonyl) pipéridin-3-yl] hydroxylamine.**

35

Stade A : 1-benzyloxycarbonyl 3-hydroxypipéridine.

A une solution de 5 g de 3-hydroxypipéridine dans 50 cm<sup>3</sup> de dioxane, on ajoute 8,2 g de carbonate de potassium et, goutte à goutte à 0°C, 7,7 cm<sup>3</sup> de chloroformate de benzyle en solution dans 10 cm<sup>3</sup> de dioxane. On agite 2 heures à température ambiante et rajoute 5 g de carbonate de potassium, 20 cm<sup>3</sup> d'eau et 3 cm<sup>3</sup> de chloroformate de benzyle en solution dans 10 cm<sup>3</sup> de dioxane, agite 1 heure à température ambiante, concentre sous pression réduite, reprend avec 10 cm<sup>3</sup> d'eau, extrait à l'éther, sèche et concentre sous pression réduite. Après chromatographie sur silice (éluant : acétate d'éthyle-hexane 1-1), on obtient 10,8 g de produit recherché.

45

Spectre IR CHCl<sub>3</sub>

OH	3612 cm <sup>-1</sup>
C=O	1693 cm <sup>-1</sup>
aromatiques	1498 cm <sup>-1</sup>

50

Stade B : N-[1-(benzyloxycarbonyl) pipéridin-3-yl] oxy] phtalimide.

A une solution de 10,8 g du produit obtenu au stade A, 8,24 g de N-hydroxyphtalimide et 13,25 g de triphénylphosphine dans 225 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane, on ajoute à 25°C en 30 minutes 10,05 g de diéthylazodicarboxylate. On agite 4 heures puis évapore le solvant sous pression réduite. On chromatographie le résidu obtenu sur silice (éluant : acétate d'éthyle-hexane 1-1) et obtient 13 g du produit attendu sous forme de 2 diastéréoisomères.

55

Spectre IR CHCl<sub>3</sub>

CO phthalimide 1790, 1732  $\text{cm}^{-1}$   
 CO carbobenzyloxy 1693  $\text{cm}^{-1}$

**Stade C :** Chlorhydrate de O-[1-(benzyloxycarbonyl) pipéridin-3-yl] hydroxylamine.

5

On agite 1 heure à 60°C une solution de 11,9 g du produit obtenu au stade B et 1,46  $\text{cm}^3$  d'hydrate d'hydrazine dans 60  $\text{cm}^3$  d'éthanol. On filtre l'insoluble, lave à l'éther et évapore le filtrat à sec sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur silice (éluant : acétate d'éthyle-hexane 4-6) et obtient 6 g du produit attendu sous forme de base.

10

#### Préparation du chlorhydrate.

On dissout le produit obtenu ci-dessus dans un mélange éther-méthanol et traite la solution avec de l'éther chlorhydrique. On essore, lave à l'éther et sèche. On obtient 6,32 g du chlorhydrate attendu.

15

Spectre IR  $\text{CHCl}_3$

$\text{ONH}_2$  3330, 1586  $\text{cm}^{-1}$

CO 1688  $\text{cm}^{-1}$

phényl 1498  $\text{cm}^{-1}$

Spectre RMN 250 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )

20

1,42-1,74  $\text{H}_4\text{-H}_5$

3,10-4,9  $\text{H}_2\text{-H}_3$

5,13  $\text{CH}_2\text{-Bz}$

5,23  $\text{NH}_2$

7,36 benzyle

25

**EXEMPLE 38 :** 9-O-[2-[(2-méthoxyéthyl) amino] éthyl] oxime de 3-O-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexo-pyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

30

**Stade A :** 9-O-[2-(bromo) éthyl] oxime de 3-O-dé (2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) 6-O-méthyl érythromycine.

On opère comme à l'exemple 12 en faisant réagir le réactif bromé sur le 3-O-dé (2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) 6-O-méthyl érythromycine préparé à l'exemple 3, Stade A. On obtient le produit attendu.

35

**Stade B :** 9-O-[2-[(2-méthoxyéthyl) amino] éthyl] oxime de 3-O-dé (2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) 6-O-méthyl érythromycine.

40

On agite pendant 20 heures à température ambiante 0,72 mg de produit obtenu au stade A dans 3  $\text{cm}^3$  de 2-méthoxyéthylamine. On évapore le solvant sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice (éluant : acétate d'éthyle-triéthylamine-méthanol 9-0,5-0,5) et obtient 730 mg de produit attendu que l'on cristallise dans l'éther.

45

**Stade C :** 2'-O-(phénylméthylcarbonate) de 9-O-[2-[(benzyloxycarbonyl) (2-méthoxyéthyl) amino] éthyl] oxime de 3-O-dé (2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) 6-O-méthyl érythromycine.

50

On ajoute goutte à goutte 0,44  $\text{cm}^3$  de chloroformiate de benzyle dissous dans 5  $\text{cm}^3$  de dioxane au mélange comprenant 620 mg de produit obtenu au stade B et 490 mg de carbonate de potassium dans 10  $\text{cm}^3$  de dioxane. Après 3 heures d'agitation à température ambiante, on ajoute 0,4  $\text{cm}^3$  du chloroformiate et 500 mg de carbonate de potassium supplémentaire et agite à température ambiante pendant 20 heures. On ajoute 3  $\text{cm}^3$  d'eau, agite 30 minutes, extrait à l'acétate d'éthyle, sèche et évapore le solvant. Après chromatographie sur silice (éluant : acétate d'éthyle), on obtient 616 mg de produit attendu.  $R_f = 0,27$ .

55

**Stade D :** 2'-O-(phénylméthylcarbonate) de 9-O-[2-[(benzyloxycarbonyl) (2-méthoxyéthyl) amino] éthyl] oxime de 3-O-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

On ajoute 724 mg de 1-éthyl 3-(3-diméthylaminopropyl) carbodiimide (EDAC) à 0,670  $\text{cm}^3$  de diméthylsul-

foxyde dans 4 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, ajoute 616 mg du produit obtenu au stade C en solution dans 4 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène puis agite 15 minutes en maintenant la température à 16°C environ. On ajoute goutte à goutte 724 mg de trifluoroacétate de pyridinium dissous dans 5 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. Après 3 heures d'agitation, on ajoute 10 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène et 10 cm<sup>3</sup> d'eau, alcalinise à pH = 8 à l'aide d'ammoniaque, décante, lave avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. Après chromatographie sur silice (éluant : acétate d'éthyle), on obtient 369 mg de produit attendu. Rf = 0,28.

Stade E : 9-O-[2-[(2-méthoxyéthyl) amino] éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

On hydrogène (1,5 bar) 369 mg de produit obtenu au stade D dans 10 cm<sup>3</sup> de méthanol en présence de 100 mg de palladium à 9,5% sur charbon actif. On agite le milieu réactionnel pendant 20 heures, filtre, lave au méthanol, évapore le solvant et chromatographie le résidu sur silice. On obtient 200 mg de produit attendu. Rf = 0,23.

**EXEMPLE 39 : (E) 9-O-[2-[(3-(diéthylamino) propyl] méthyl-amino] éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.**

On ajoute 7,5 µl d'acide formique et 14,8 µl d'aldéhyde formique à 100 mg de (E) 9-O-[2-[(3-(diéthylamino) propyl] amino] éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine préparé comme indiqué à l'exemple 34 en solution dans 6 cm<sup>3</sup> de chloroforme. On agite 1 heure à température ambiante puis chauffe au reflux pendant 3 heures. On laisse revenir à température ambiante, ajoute 10 cm<sup>3</sup> d'eau, alcalinise le milieu réactionnel jusqu'à pH = 9 à l'aide de soude, extrait au chlorure de méthylène aqueux, sèche la phase organique et élimine le solvant sous pression réduite. On recueille 96 mg de produit brut que l'on chromatographie sur silice (éluant : acétate d'éthyle-triéthylamine 95-5). On reprend le résidu dans le chlorure de méthylène, filtre et évapore le solvant. On obtient 69 mg de produit attendu.

Spectre RMN (ppm)

1,02 (t) 2,52 (q) les NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>  
de 2,35 à 2,75 les NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (6H)

En opérant comme à l'exemple 39, on a préparé les produits des exemples 40 à 43 en utilisant au départ, respectivement les produits obtenus aux exemples 23, 24, 26, 13.

**EXEMPLE 40 : (E) 9-O-[2-(méthylpropylamino) éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.**

Rf = 0,39 (AcOEt-TEA 96-4)

**EXEMPLE 41 : (E) 9-O-[2-[[2-(diméthylamino) éthyl] méthylamino] éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.**

Rf = 0,25 (Ether iso-MEOH-TEA 80-10-10)

**EXEMPLE 42 : (E) 9-O-[2-[[3-(diméthylamino) propyl] méthylamino] éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.**

Rf = 0,30 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MEOH-TEA 94-3-3)

**EXEMPLE 43 : (E) 9-O-[2-[[1-(pyrrolidinyl) éthyl] méthyl-amino] éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.**

Rf = 0,2 (AcOEt-MEOH-TEA 92-5-3)

**EXEMPLE 44 : 9-O-[(2-méthoxyéthoxy)méthyl]oxime de 3-déoxy-2,3 didéhydro-3-O-dé(2,6didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl)-6-O-méthyl-érythromycine**

[alpha]<sub>D</sub> = -32° (C = 1% CHCl<sub>3</sub>)

**EXEMPLE 45 :** 9-O-((2-méthyl-1-thiazolyl)méthyl)oxime de 3-dé(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohéxopyranosyl)-6-O-méthyl-3-oxo-érythromycine

M.P. = 118-118°C

**EXEMPLE 46 :** 9-O-((2-méthoxyéthoxy)méthyl)oxime de 3-O-dé(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-alpha-L-ribohéxopyranosyl)-3-O-phényl-aminocarbonyl-érythromycine

$[\alpha]_D^{20}$  : -18,5° (C = 1% CHCl<sub>3</sub>)

**EXEMPLE 47 :** 3-dé(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohéxopyranosyl)oxy-6-O-méthyl-3-oxo-érythromycine

**EXEMPLE 48 :** (E)9-O-2-(((tétrahydro-2-furanyl)méthyl)éthyl) oxime de 3-dé(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohéxopyranosyl)oxy)-6-O-méthyl-3-oxo-érythromycine

M.P. = 129-131°C

**EXEMPLE 49 :** (E)9-O-2-((2-propényl)amino)de-3-dé(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohéxopyranosyl)oxy)-6-O-méthyl-3-oxo-érythromycine

M.P. = 174-176°C

**EXEMPLE 50 :** (Z)9-oxime de 3-dé(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohéxopyranosyl)oxy)-6-O-méthyl-3-oxo-érythromycine

M.P. = 228-230°C

**EXEMPLE 51 :** (2R)(E)-(2-amino-3-méthoxy-3-oxo-propyl) oxime de 3-dé(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohéxopyranosyl)oxy)-6-O-méthyl-3-oxo-érythromycine

Rf : 0,33 (ETIso-MeOH-TEA 85/10/5)

**EXEMPLE 52 :** (E)9-O-2-((3-1H-imidazol-1-yl)propyl)amino)-éthyl) oxime de 3-dé(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohéxopyranosyl)oxy)-6-O-méthyl-3-oxo-érythromycine

Rf : 0,4 (CHCl<sub>3</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH 90/10/1)

**EXEMPLE 53 :** (E)9-O-((2-pipéridinyl)méthyl)oxime de 3-dé(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohéxopyranosyl)oxy)-6-O-méthyl-3-oxo-érythromycine

Rf : 0,5 (AcOEt-MeOH- TEA 10/5/5)

**EXEMPLE 54 :** (E)9-O-((3-pipéridinyl)oxime de 3-dé(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohéxopyranosyl)oxy)-6-O-méthyl-3-oxo-érythromycine

Isomère A

Rf : 0,35 (CHCl<sub>3</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH 92/8/0,5)

**EXEMPLE 55 :** (E)9-O-((3-pipéridinyl)oxime de 3-dé(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohéxopyranosyl)oxy)-6-O-méthyl-3-oxo-érythromycine

Isomère B

Rf : 0,32 (CHCl<sub>3</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH 92/8/0,5)

**EXEMPLE 56 :** (E)9-O-(2-(méthyl(2-propényl)amino)éthyl)oxime de 3-dé(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohéxopyranosyl)oxy)-6-O-méthyl-3-oxo-érythromycine

M.P. = 164-166°C

5

**EXEMPLE 57 :** (E)9-O-(2-(méthylamino)éthyl)oxime de 3-dé(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohéxopyranosyl)oxy)-6-O-méthyl-3-oxo-érythromycine

M.P. = 163-165°C

10

**EXEMPLE 58 :** (E)9-O-(3-(1-(diphénylméthyl)azétidinyloxy)-6-O-méthyl-3-oxo-érythromycine

Rf : 0,2 (AcOEt-TEA 98/2)

15

**EXEMPLE 59 :** (E)9-O-((1-méthyl-2-pipéridinyl)méthyl) oxime de 3-dé(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohéxopyranosyl)oxy)-6-O-méthyl-3-oxo-érythromycine

Rf : 0,38 (AcOEt-TEA 95/5)

20

**EXEMPLE 60 :** (E)9-O-((1-azabicyclo (2.2.2)octan-3-yl) oxime de 3-dé(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohéxopyranosyl)oxy)-6-O-méthyl-3-oxo-érythromycine

(dioxalate)

25

M.P. = 182-184°C

Comme exemples des produits de formule (I), on peut citer les produits suivants, correspondant aux produits des exemples précédents, dans lesquels X et X' ont la signification suivante :

30

35

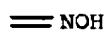
40

45

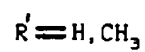
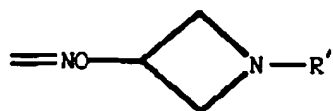
50

55

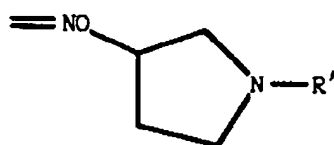




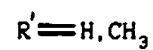
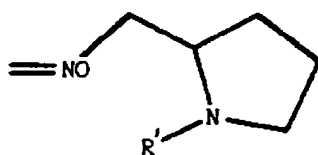
5



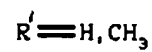
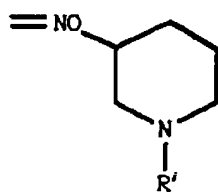
10



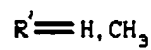
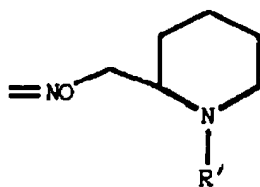
15



20

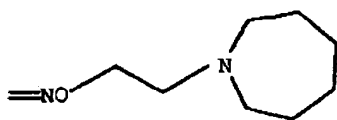


25



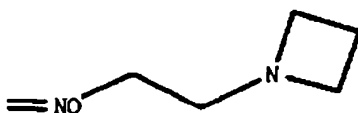
30

35

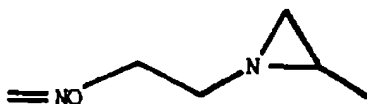


40

45

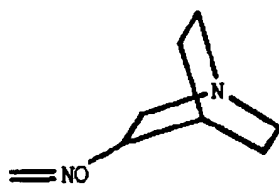


50

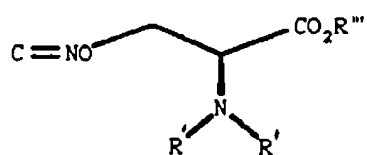


55

5



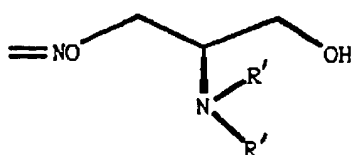
10



$R' = H, CH_3$

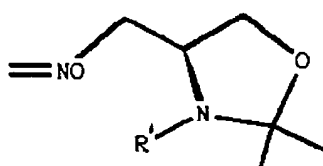
$R'''$  reste acide aminé

15



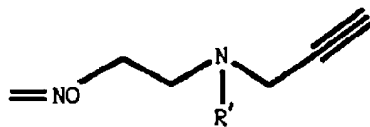
$R' = H, CH_3$

20



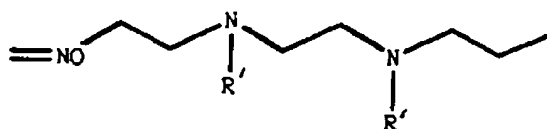
$R' = H, CH_3$

25



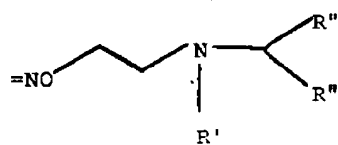
$R' = H, CH_3$

30



$R' = H, CH_3$

35



$R' = H, CH_3$

$R'' = H, CH_3$

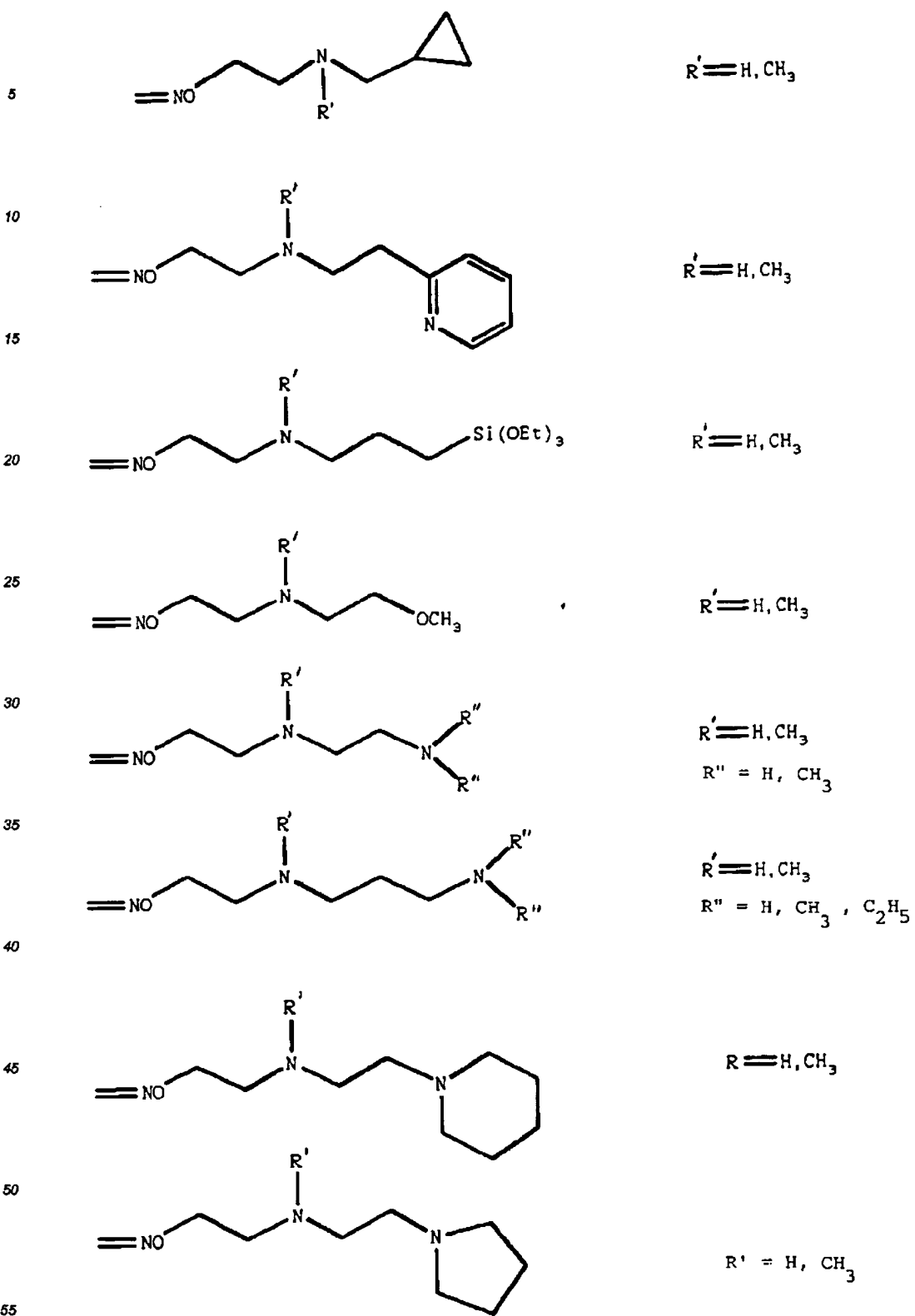
45

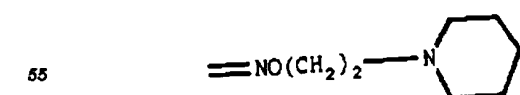
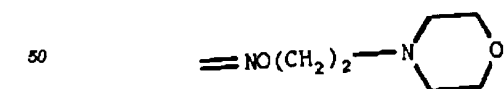
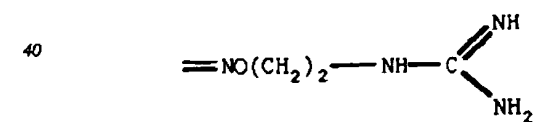
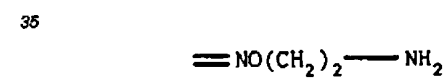
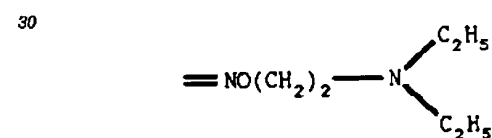
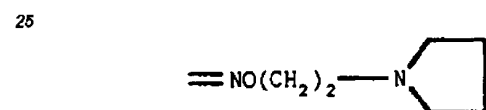
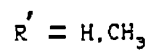
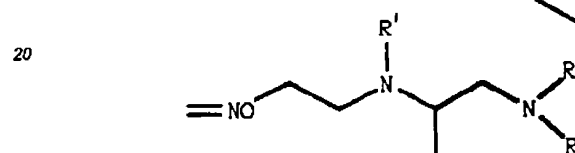
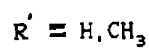
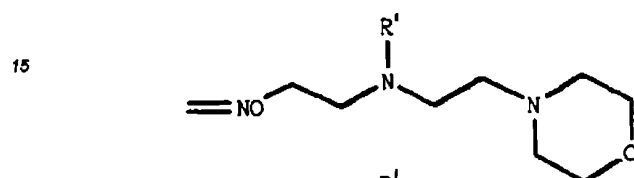
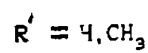
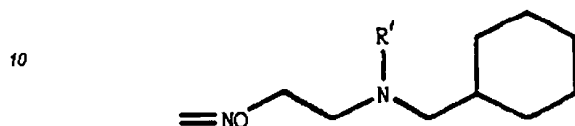
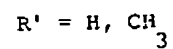
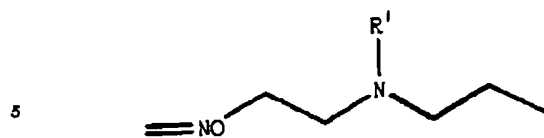


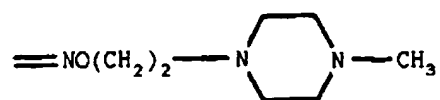
$R' = H, CH_3$

50

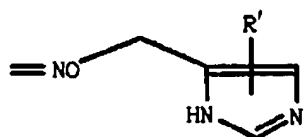
55







5

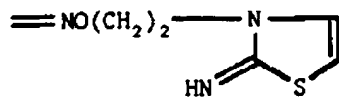


10

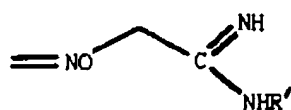
$R' = H, CH_3$



15

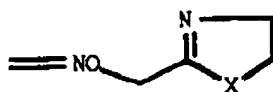


20



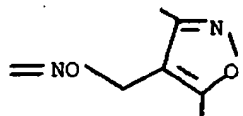
30

$R' = H, CH_3$

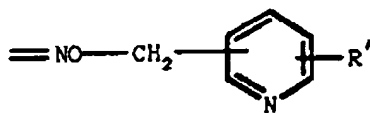


35

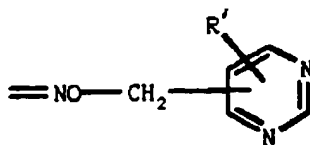
$X = O, S$



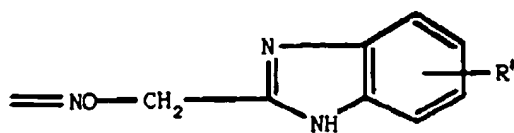
40



45



50



55

**EXEMPLES de compositions pharmacologiques**

On a préparé des composés renfermant :

5      Produit de l'exemple 1 ..... 150 mg  
       Excipient q.s.p. .... 1 g  
       Détail de l'excipient : amidon, talc, stéarate de  
 10      magnésium.

      Produit de l'exemple 7 ..... 150 mg  
       Excipient q.s.p. .... 1 g  
 15      Détail de l'excipient : amidon, talc, stéarate de  
       magnésium.

20      Produit de l'exemple 10 ..... 150 mg  
       Excipient q.s.p. .... 1 g  
       Détail de l'excipient : amidon, talc, stéarate de  
 25      magnésium.

**ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES PRODUITS DE L'INVENTION.****A) Activité in vitro.**

30      Méthode des dilutions en milieu liquide.

      On prépare une série de tubes dans lesquels on répartit une même quantité de milieu nutritif stérile. On distribue dans chaque tube des quantités croissantes du produit à étudier, puis chaque tube estensemencé avec une souche bactérienne.

35      Après incubation de vingt-quatre heures à l'étuve à 37°C, l'inhibition de la croissance est appréciée par transillumination de ce qui permet de déterminer les concentrations minimales inhibitrices (C.M.I.) exprimées en microgrammes/cm<sup>3</sup>.

      Les résultats suivants ont été obtenus :

40      1) Produit de l'exemple 1 - Lecture après : 24 h.

45	Staphylococcus aureus 011UC4	0,08
	Staphylococcus aureus 011HT17	0,08
	Staphylococcus aureus 011G025I	1,2
	Streptococcus pyogènes	≤ 0,01
50	groupe A 02A1UC1	

55

	<i>Streptococcus agalactiae</i>	≤ 0,01
	groupe B 02B1HT1	
5	<i>Streptococcus</i> sp	0,02
	groupe C 02C0CB3	
	<i>Streptococcus faecalis</i>	0,04
	groupe D 02D2UC1	
10	<i>Streptococcus faecium</i>	0,04
	groupe D 02D3HT1	
	<i>Streptococcus sanguis</i>	≤ 0,01
15	02sgGR18	
	<i>Streptococcus mitis</i>	0,02
	02mitCB1	
20	<i>Streptococcus mitis</i>	0,3
	02mitGR16	
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,15
	032UC1	
25	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2,5
	030SJ1	
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,15
30	030SJ5	

2) Produit de l'exemple 2 - Lecture après : 24 h.

35	<i>Staphylococcus aureus</i> 011UC4	0,3
	<i>Staphylococcus aureus</i> 011HT17	0,3
	<i>Staphylococcus aureus</i> 011G025I	1,25
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,15
40	groupe A 02A1UC1	
	<i>Streptococcus agalactiae</i>	0,08
	groupe B 02B1HT1	
45	<i>Streptococcus</i> sp	0,3
	groupe C 02C0CB3	
	<i>Streptococcus faecalis</i>	0,6
	groupe D 02D2UC1	
50	<i>Streptococcus faecium</i>	0,6
	groupe D 02D3HT1	
	<i>Streptococcus</i> sp	0,3
55	groupe G 02G0GR5	
	<i>Streptococcus sanguis</i>	0,3

	02sgGR18	
	<i>Streptococcus mitis</i>	0,15
5	02MitCB1	
	<i>Streptococcus sp</i>	5,0
	groupe C 02COCB1	

10 3) Produit de l'exemple 7 - Lecture après : 24 h.

	<i>Staphylococcus aureus</i> 011UC4	0,15
	<i>Staphylococcus aureus</i> 011HT17	0,08
15	<i>Staphylococcus aureus</i> 011G025I	0,3
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	≤ 0,02
	groupe A 02A1UC1	
20	<i>Streptococcus agalactiae</i>	≤ 0,02
	groupe B 02B1HT1	
	<i>Streptococcus sp</i>	0,04
	groupe C 02C0CB3	
25	<i>Streptococcus faecalis</i>	0,04
	groupe D 02D2UC1	
	<i>Streptococcus faecium</i>	0,04
30	groupe D 02D3HT1	
	<i>Streptococcus sanguis</i>	2,5
	02sgGR18	
35	<i>Streptococcus mitis</i>	≤ 0,02
	02mitCB1	
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,02
	032UC1	
40	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,3
	030SJ5	

45 4) Produit de l'exemple 10 - Lecture après : 24 h.

	Souches bactériennes à GRAM <sup>+</sup>	
	<i>Staphylococcus aureus</i> 011UC4	0,04
50	<i>Staphylococcus aureus</i> 011HT17	0,04
	<i>Staphylococcus aureus</i> 011G025I	0,04
	<i>Staphylococcus epidermidis</i> 012G011C	0,04
55	<i>Streptococcus pyogenes</i>	≤ 0,02
	groupe A 02A1UC1	



	Streptococcus agalactiae	≤ 0,02
	groupe B 02B1HT1	
5	Streptococcus sp	≤ 0,02
	groupe C 02C0CB3	
	Streptococcus faecalis	≤ 0,02
10	groupe D 02D2UC1	
	Streptococcus faecium	≤ 0,02
	groupe D 02D3HT1	
	Streptococcus sp	≤ 0,02
15	groupe G 02G0GR5	
	Streptococcus sanguis	0,3
	02sgGR18	
20	Streptococcus mitis	≤ 0,02
	02mitCB1	
	Streptococcus agalactiae	0,3
	groupe B 02B1SJ1	
25	Streptococcus sp	0,15
	groupe C 02C0CB1	
	Streptococcus sanguis	0,08
30	02sgGR10	
	Streptococcus mitis	0,15
	02mitGR16	
35	Streptococcus pneumoniae	≤ 0,02
	032UC1	
	Streptococcus pneumoniae	0,3
	030SJ1	
40	Streptococcus pneumoniae	0,04
	030SJ5	
45	Souches bactériennes à GRAM <sup>-</sup>	
	Haemophilus influenzae	2,5
	351HT3	
50	Haemophilus influenzae	2,5
	351CB12	
	Haemophilus influenzae	5
	351CA1	
55	Haemophilus influenzae	5
	351GR6	

5) Produit de l'exemple 13 - Lecture après : 24 h.

Souches bactériennes à GRAM <sup>+</sup>		
5	<i>Staphylococcus aureus</i> 011UC4	0,3
	<i>Staphylococcus aureus</i> 011HT17	0,3
	<i>Staphylococcus aureus</i> 011G025I	1,2
10	<i>Staphylococcus epidermidis</i> 012G011C	0,6
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,04
	groupe A 02A1UC1	
	<i>Streptococcus agalactiae</i>	< 0,02
15	groupe B 02B1HT1	
	<i>Streptococcus</i> sp	0,08
	groupe C 02C0CB3	
20	<i>Streptococcus faecalis</i>	0,15
	groupe D 02D2UC1	
	<i>Streptococcus faecium</i>	0,15
	groupe D 02D3HT1	
25	<i>Streptococcus</i> sp	0,04
	groupe G 02G0GR5	
	<i>Streptococcus sanguis</i>	≤ 0,02
30	02sgGR18	
	<i>Streptococcus mitis</i>	0,04
	02mitCB1	
35	<i>Streptococcus agalactiae</i>	-
	groupe B 02B1SJ1	
	<i>Streptococcus</i> sp	-
	groupe C 02C0CB1	
40	<i>Streptococcus sanguis</i>	2,5
	02sgGR10	
	<i>Streptococcus mitis</i>	-
45	02mitGR16	
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	-
	032UC1	
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,6
50	030SJ1	
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,2
	030SJ5	
55		

6) Produit de l'exemple 36 - Lecture après : 24 h.

Souches bactériennes à GRAM <sup>+</sup>		
5	Staphylococcus aureus 011UC4	1,2
	Staphylococcus aureus 011HT17	0,3
	Staphylococcus aureus 011G025I	-
10	Staphylococcus epidermidis 012G011C	2,5
	Streptococcus pyogenes	0,15
	groupe A 02A1UC1	
	Streptococcus agalactiae	0,04
15	groupe B 02B1HT1	
	Streptococcus sp	0,3
	groupe C 02C0CB3	
20	Streptococcus faecalis	0,3
	groupe D 02D2UC1	
	Streptococcus faecium	0,15
	groupe D 02D3HT1	
25	Streptococcus sp	0,3
	groupe G 02G0GR5	
	Streptococcus sanguis	-
30	02sgGR18	
	Streptococcus mitis	0,08
	02mitCB1	
35	Streptococcus agalactiae	-
	groupe B 02B1SJ1	
	Streptococcus sp	-
	groupe C 02C0CB1	
40	Streptococcus sanguis	-
	02sgGR10	
	Streptococcus mitis	-
45	02mitGR16	
	Streptococcus pneumoniae	0,08
	032UC1	
50	Streptococcus pneumoniae	-
	030SJ1	
	Streptococcus pneumoniae	-
	030SJ5	

55

7) Produit de l'exemple 37 - Lecture après : 24 h.

Souches bactériennes à GRAM <sup>+</sup>		
5	Staphylococcus aureus 011UC4	0,15
	Staphylococcus aureus 011HT17	0,08
	Staphylococcus aureus 011G025I	-
10	Staphylococcus epidermidis 012G011C	0,15
	Streptococcus pyogenes	0,04
	groupe A 02A1UC1	
	Streptococcus agalactiae	≤ 0,02
15	groupe B 02B1HT1	
	Streptococcus sp	0,04
	groupe C 02C0CB3	
20	Streptococcus faecalis	0,08
	groupe D 02D2UC1	
	Streptococcus faecium	0,08
	groupe D 02D3HT1	
25	Streptococcus sp	0,04
	groupe G 02G0GR5	
	Streptococcus sanguis	1,2
30	02sgGR18	
	Streptococcus mitis	0,04
	02mitCB1	
35	Streptococcus agalactiae	1,2
	groupe B 02B1SJ1	
	Streptococcus sp	1,2
	groupe C 02C0CB1	
40	Streptococcus sanguis	0,6
	02sgGR10	
	Streptococcus mitis	0,3
45	02mitGR16	
	Streptococcus pneumoniae	≤ 0,02
	032UC1	
	Streptococcus pneumoniae	2,5
50	030SJ1	
	Streptococcus pneumoniae	0,3
	030SJ5	
55		

**B) Activité in vivo.**Infection expérimentale à Staphylococcus aureus

5 On a étudié l'action du produit de l'exemple 2 sur une infection expérimentale à Staphylococcus aureus de la souris.

On a infecté des lots de dix souris mâles d'un poids de 18 à 20 g par injection intrapéritonéale de 0,5 cm<sup>3</sup> d'une culture de 22 heures en bouillon à pH 7 de la souche de Staphylococcus aureus n° 54 146, diluée au 1/6 par de l'eau physiologique.

10 On a administré per os au moment de l'infection et 4 heures après l'infection une quantité déterminée de produit.

Les résultats obtenus sont les suivants :

15	MORTALITE				ANIMAUX
	POSOLOGIE	J1	J2	J3	SURVIVANTS
20	en mg	24 h	48 h	72 h	APRES 3 JOURS
	Témoin	9			1/10
25	0,1	7	3		0/10
	0,3	1	1	2	6/10
	1	0			10/10
30	3	0			10/10

DP<sub>50</sub> Administration totale : 12,49 mg/kg  
(Méthode de Reed et Muench).

35 Conclusion : les produits de l'invention présentent une bonne activité antibiotique in vivo.

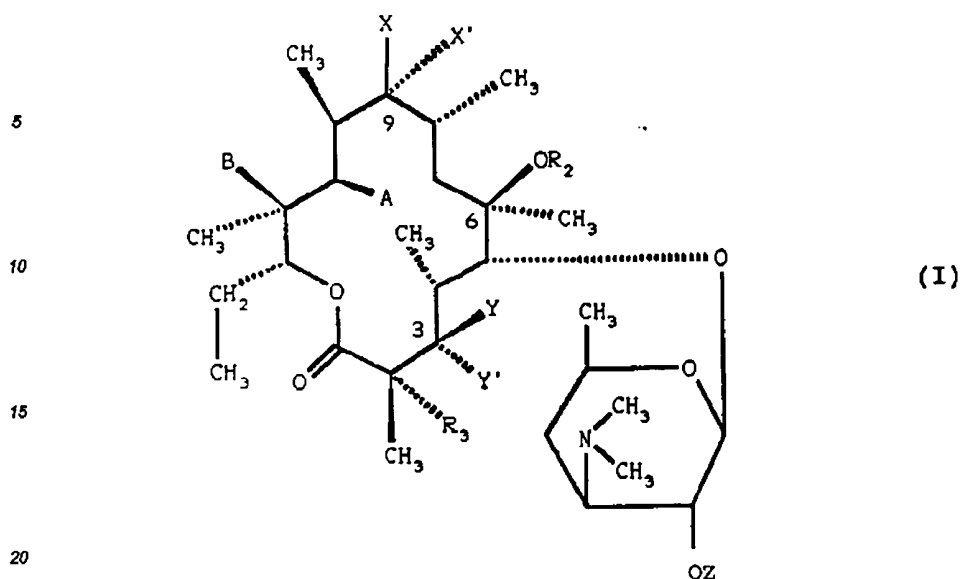
**Revendications**

40 1) Les composés de formule (I) :

45

50

55



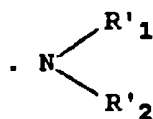
dans laquelle,

**ou bien** X et X' forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un groupement C=O ou C=NOR, dans lequel R représente :

- un atome d'hydrogène,
- un radical hétérocyclique renfermant au moins un atome d'azote et éventuellement un autre hétéroatome, mono ou bicyclique, saturé ou insaturé, aromatique ou non aromatique comportant jusqu'à 12 chaînons, éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un radical alkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone,
- un radical alkyle, alkényle ou alkynyle linéaire, ramifié ou cyclique, renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements :

- . hydroxyle,
- . halogène,
- . cyano,
- . nitro,
- . amidinyle,
- . guanidinyle,
- . hétérocyclique, tel que défini précédemment,
- . alkyloxy, alkényloxy ou alkynyloxy ayant au plus 6 atomes de carbone,
- . alkylthio, alkénylthio ou alkynylthio ayant au plus 6 atomes de carbone, l'atome de soufre étant éventuellement oxydé en sulfoxyde ou en sulfone,
- . aryle, aralkyle,
- . aryloxy, aralkyloxy,
- . arylthio, aralkylthio, l'atome de soufre étant éventuellement oxydé en sulfoxyde ou en sulfone,

(chacun de ces radicaux alkyloxy, alkényloxy, alkynyloxy, alkylthio, alkénylthio ou alkynylthio, aryle, aralkyle, aryloxy, aralkyloxy, arylthio ou aralkylthio étant éventuellement substitué par un ou plusieurs des groupements suivants : hydroxy, alkyloxy, alkylthio ayant de 1 à 6 atomes de carbone, alkénylthio, alkynylthio ayant jusqu'à 6 atomes de carbone, amino, monoalkylamino ayant jusqu'à 6 atomes de carbone, dialkylamino ayant jusqu'à 12 atomes de carbone, un radical amidinyle, guanidinyle, un radical hétérocyclique tel que défini précédemment, les radicaux aryle, aryloxy, arylthio, aralkyle, aralkyloxy et aralkylthio étant de plus éventuellement substitués par les radicaux méthyle, éthyle, propyle, carbamoyle, aminométhyle, diméthylaminométhyle, aminoéthyle, diméthylaminoéthyle, carboxyle, méthyloxy-carbonyle, éthyl-oxy-carbonyle)



dans lequel :

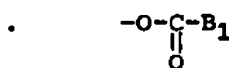
ou bien  $R'_1$  et  $R'_2$  identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle ou alkynyle, linéaire, ramifié ou cyclique renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, un radical aryle ou aralkyle, chacun de ces radicaux  $R'_1$  et  $R'_2$  étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux hydroxy, alkoxy, alkényloxy, alkynyloxy, alkylthio, alkénylthio ou alkynylthio renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, amino, monoalkylamino renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone, dialkylamino renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, cyano, carboxyle libre, estérifié ou salifié, acyle ou carbamoyle, renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, par un radical  $Si(alc)_3$  ou  $Si(Oalc)_3$  dans lequel alc représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone, par un radical hétérocyclique tel que défini précédemment,

ou bien  $R'_1$  et  $R'_2$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical hétérocycle mono ou bicyclique, renfermant éventuellement un autre hétéroatome, saturé ou insaturé, aromatique ou non aromatique, comportant jusqu'à 12 chaînons ;

. un groupement ammonium quaternaire,

. 1,2-époxyéthyle ou 2,2-diméthyl 1,2-époxyéthyle ou un radical résultant de l'ouverture de ce groupement

par un réactif nucléophile,

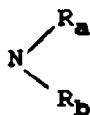


dans lequel  $B_1$  représente soit un radical alkyle ou alkoxy ayant au plus 6 atomes de carbone, soit un radical aryle, aralkyle, aryloxy ou aralkyloxy,

. formyle libre ou protégé, carboxyle libre, estérifié ou salifié, thiocyanate, acyle ou carbamoyle,

.  $(CH_2)_n R'$ ,  $R'$  représentant le reste d'un acide aminé, et  $n$  représentant un nombre entier compris entre 0 et 6,

ou bien  $X$  représente un radical



-  $R_a$  et  $R_b$  identiques ou différents l'un de l'autre, représentant un atome d'hydrogène ou un radical hydrocarboné renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements fonctionnels, ou par un radical hétérocyclique renfermant au moins un atome d'azote et éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote, mono ou bicyclique, saturé ou insaturé, aromatique ou non aromatique comportant jusqu'à 12 chaînons, éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un radical alkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone,

-  $R_a$  et  $R_b$  pouvant éventuellement former avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical hétérocycle, renfermant au moins un atome d'azote et éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote, mono ou bicyclique, saturé ou insaturé, aromatique ou non aromatique comportant jusqu'à 12 chaînons,

-  $R_a$  et  $R_b$  pouvant former avec le radical A un cycle 9-N, 11-O,

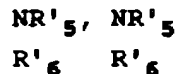
et  $X'$  représente un atome d'hydrogène,

$Y$  et  $Y'$  identiques ou différents de  $X$  et  $X'$  ont la signification de  $X$  et  $X'$

$B$  représente un atome d'hydrogène ou un radical  $OR_4$ ,  $R_4$  représentant un atome d'hydrogène ou forme avec A un radical carbonate ou carbamate,

A forme avec le carbone qui le porte et le carbone en 10, une double liaison,

ou A représente un radical  $OR'_4$ ,  $R'_4$  représentant un atome d'hydrogène ou forme avec B un radical carbonate, ou A représente un radical

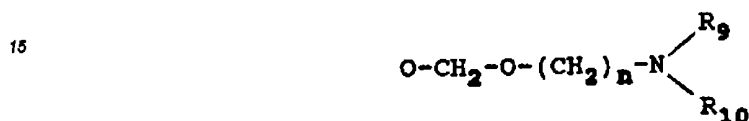


représentant un groupement C=O formant avec B un groupement carbamate,  $R'_6$  représentant un atome

d'hydrogène ou un radical alkyle, aralkyle ou alkyloxy ayant jusqu'à 12 atomes de carbone ou un groupement



10  $\text{R}_7$  et  $\text{R}_8$  identiques ou différents représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, ou formant avec l'atome d'azote un hétérocycle tel que défini précédemment, et q représente un nombre entier compris entre 1 et 6, ou A représente un radical



20  $\text{R}_9$  et  $\text{R}_{10}$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, ou formant avec l'atome d'azote un hétérocycle tel que défini précédemment et n représente un nombre entier compris entre 1 et 6,

25  $\text{R}_2$  représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, ou un radical  $\text{CONH}_2$  ou  $\text{CONHCOR}_{11}$  ou  $\text{CONHSO}_2\text{R}_{11}$  dans lesquels  $\text{R}_{11}$  représente un radical hydrocarboné renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone comportant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes,

$\text{R}_3$  en position alpha ou bêta représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone ou un radical



35 dans lequel  $\text{R}_{12}$  et  $\text{R}_{13}$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone ou formant avec l'atome d'azote un hétérocycle tel que défini précédemment, n représentant un nombre entier compris entre 1 et 6, ou un radical



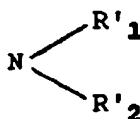
45  $\text{R}_{14}$  et  $\text{R}_{15}$  identiques ou différents représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone ou un hétéroatome ou un radical alkyle ou alkyloxy renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone,

50  $\text{Z}$  représente un atome d'hydrogène ou le reste d'un acide carboxylique renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone les oximes que peuvent représenter X et X' ou Y et Y' peuvent être de configuration syn ou anti, ainsi que les sels d'addition avec les acides des composés de formule (I).

2) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 1 dans lesquels X et X' forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un groupement  $\text{C}=\text{NOR}$ , R conservant la même signification que dans la revendication 1.

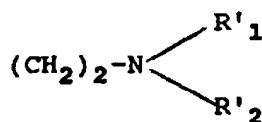
55 3) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 2 dans lesquels R représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 6 atomes de carbone substitué par un radical





R'<sub>1</sub> et R'<sub>2</sub> conservant la même signification que dans la revendication 1.

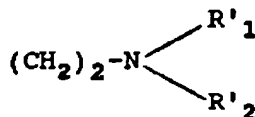
4) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 3 dans lesquels le radical R est un radical



R'<sub>1</sub> et R'<sub>2</sub> représentant un radical alkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone.

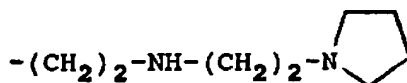
5) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 4 dans lesquels R représente un radical (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

6) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 3 dans lesquels le radical R est un radical



R'<sub>1</sub> représentant un atome d'hydrogène et R'<sub>2</sub> représentant un radical alkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone substitué par un radical hétérocycle renfermant au moins un atome d'azote.

7) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 6 dans lesquels R représente un radical



8) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 2 dans lesquels R représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 6 atomes de carbone, substitué par un radical alkyloxy renfermant jusqu'à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical méthoxy.

9) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 6 dans lesquels R représente un radical :



10) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 2 dans lesquels R représente un hétérocycle renfermant au moins un atome d'azote.

11) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 10 dans lesquels R représente un radical 3-pipéridinyle.

12) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 1 dans lesquels X et X' forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un groupement C=O.

13) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 1 dans lesquels X et X' et Y et Y' forment ensemble un groupement C=O.

14) Les composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 2 à 11 dans lesquels Y et Y' forment ensemble un groupement C=NOR, R conservant sa signification précédente et notamment un radical benzyle.

15) Les composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 14 dans lesquels R<sub>2</sub> représente un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone.

16) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 15, dans lesquels  $R_2$  représente un radical méthyle.

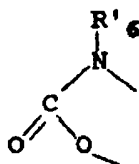
17) Les composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 16 dans lesquels  $R_3$  représente un atome d'hydrogène (alpha ou bêta).

5 18) Les composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 17 dans lesquels A représente un radical OH.

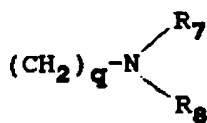
19) Les composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 18 dans lesquels B représente un radical OH.

10 20) Les composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 17, dans lesquels A et B forment ensemble un groupement 11,12 carbonate cyclique.

21) Les composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 17 dans lesquels A et B forment ensemble un radical divalent



$R'_6$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, aralkyle ou alkyloxy ayant jusqu'à 12 atomes de carbone ou un groupement :



$R_7$  et  $R_8$  identiques ou différents représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, ou formant avec l'atome d'azote un hétérocycle tel que défini précédemment, et q représente un nombre entier compris entre 1 et 6,

35 22) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 21 dans lesquels  $R'_6$  représente un radical aralkyle comportant jusqu'à 12 atomes de carbone.

23) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 21 dans lesquels  $R'_6$  représente un radical  $(CH_2)_4C_6H_5$ .

24) Les composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 23 dans lesquels Z représente un atome d'hydrogène.

40 25) Le composé de formule (I) tel que défini à la revendication 1 dont le nom suit :

- la 9-[O-[2-(diméthylamino) éthyl] oxime] de 3-dé[(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

26) Le composé de formule (I) tels que défini à la revendication 1 dont le nom suit :

45 - la 11,12-dideoxy-3-dé[(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo12,11-[oxycarbonyl[(4-phénylbutyl) imino]] érythromycine.

27) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 1 dont les noms suivent :

50 - la 9-[O-[(2-méthoxy éthoxy) méthyl] oxime] de 3-dé[(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine,  
- la 3-dé[(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine,

- le 11,12-carbonate cyclique de 3-dé[(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo-érythromycine.

28) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 1, dont les noms suivent :

55 - (E) 9-O-[2-[(1-pyrrolidinyl) éthyl] amino] éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-dideoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine,

- (E) 9-O-(3-pipéridinyl) oxime de 3-dé [(2,6-dideoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine,

- (E) 9-O-[2-(diméthylamino) éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-dideoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexo-

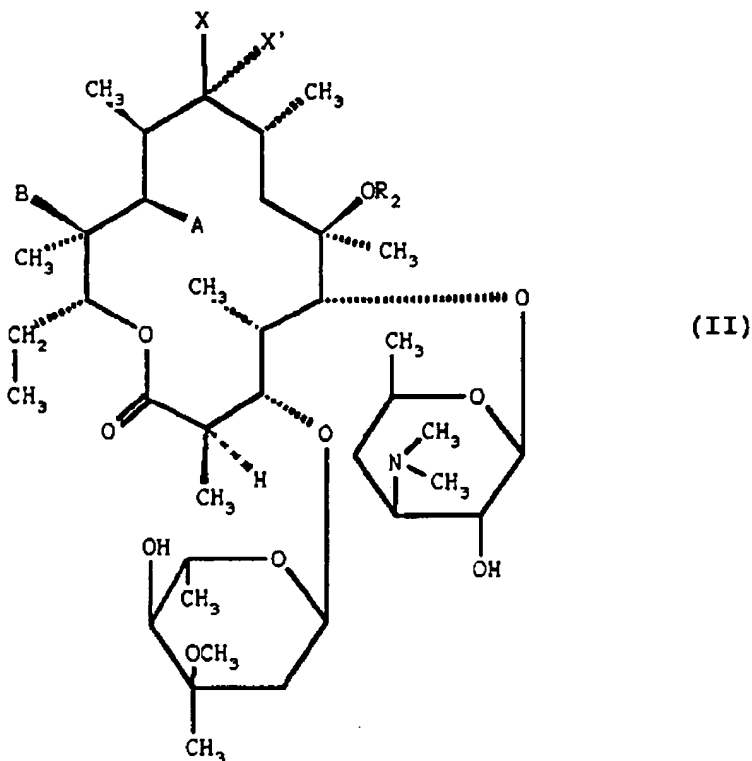
pyranosyl) oxy] 11-déoxy 10,11-didéhydro 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

29) A titre de médicaments, les composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 25 ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

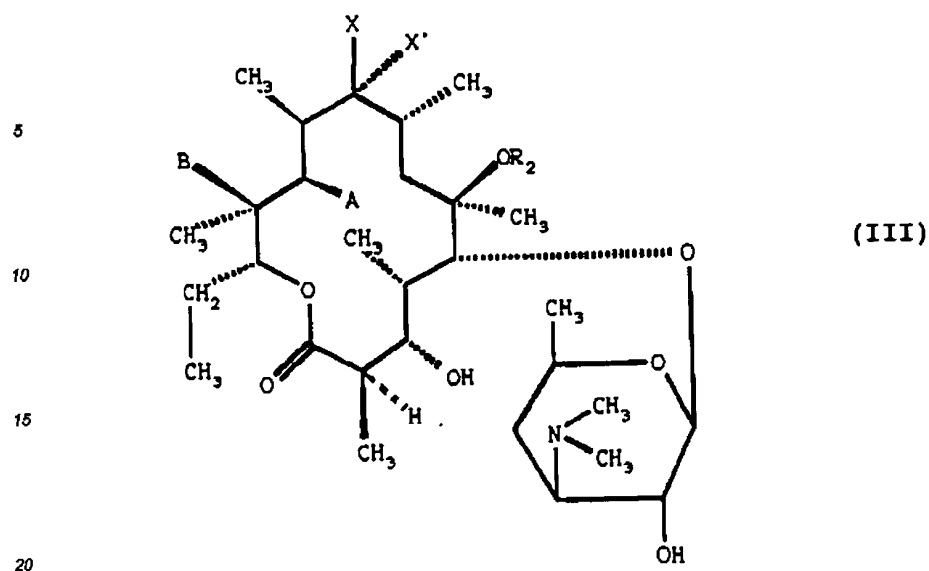
30) A titre de médicaments, les composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 25 à 28, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

31) Les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un médicament défini à la revendication 29 ou 30.

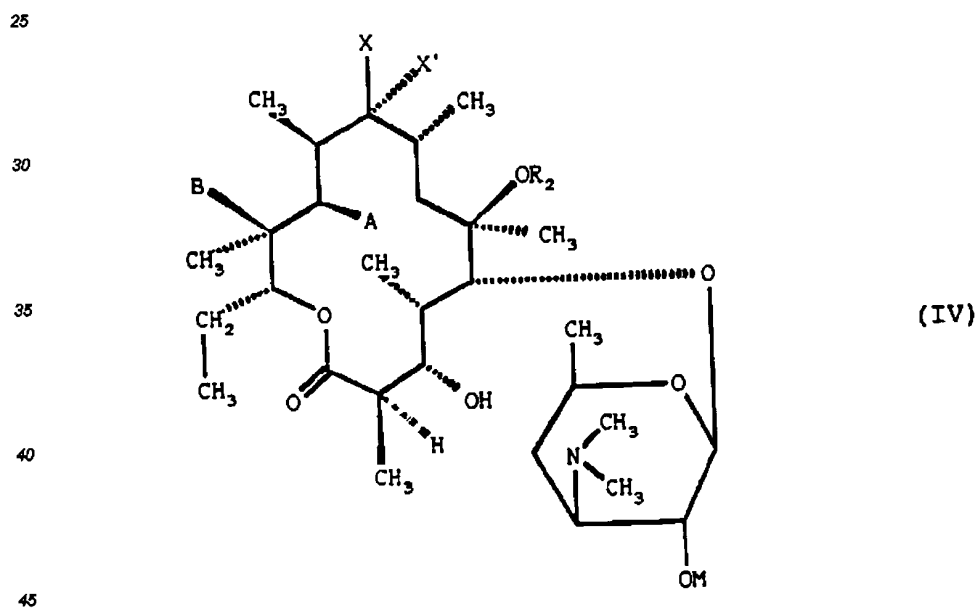
32) Procédé de préparation des composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 28, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II) :



dans laquelle X, X', R<sub>2</sub>, B et A conservent leur signification précédente, à l'action d'un acide en milieu aqueux pour obtenir le composé de formule (III) :



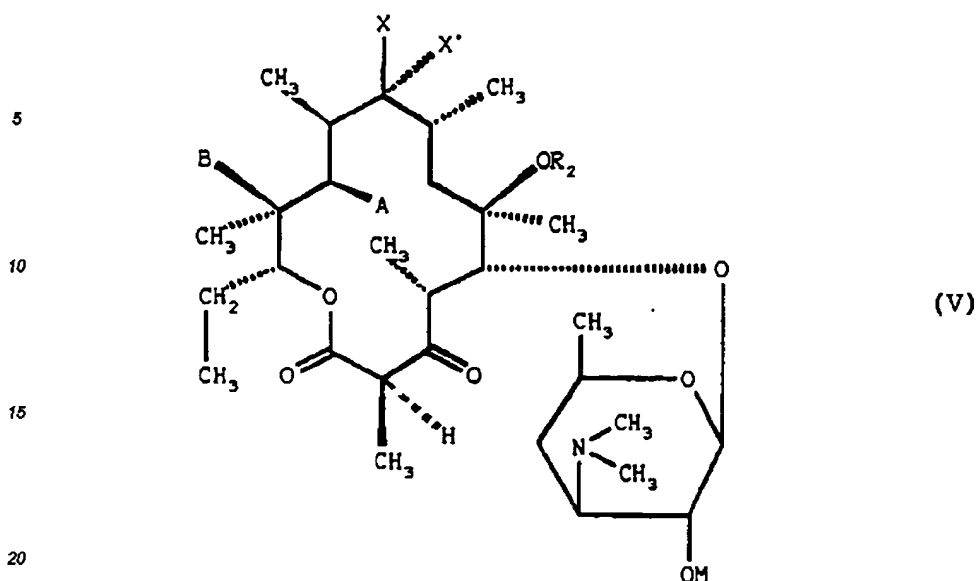
que l'on soumet à l'action d'un agent de blocage de la fonction hydroxyle en 2', pour obtenir un composé de formule (IV) :



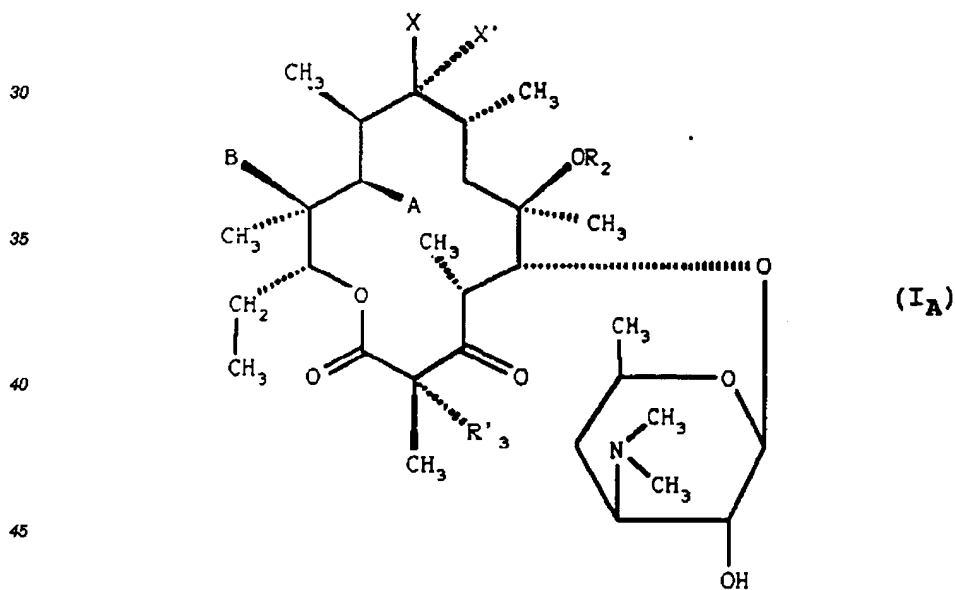
dans laquelle OM représente un groupement hydroxyle bloqué, et les autres substituants conservent leur signification précédente, que l'on soumet à l'action d'un agent d'oxydation de la fonction hydroxyle en 3, pour obtenir le composé de formule (V) :

50

55



25 que l'on soumet, si désiré, à l'action d'un réactif susceptible d'introduire le radical  $R'_3$ ,  $R'_3$  ayant la même valeur que  $R_3$  à l'exception de l'hydrogène, puis ou bien le cas échéant à l'action d'un agent de libération de la fonction hydroxyle en 2' pour obtenir le composé de formule (I<sub>A</sub>) :



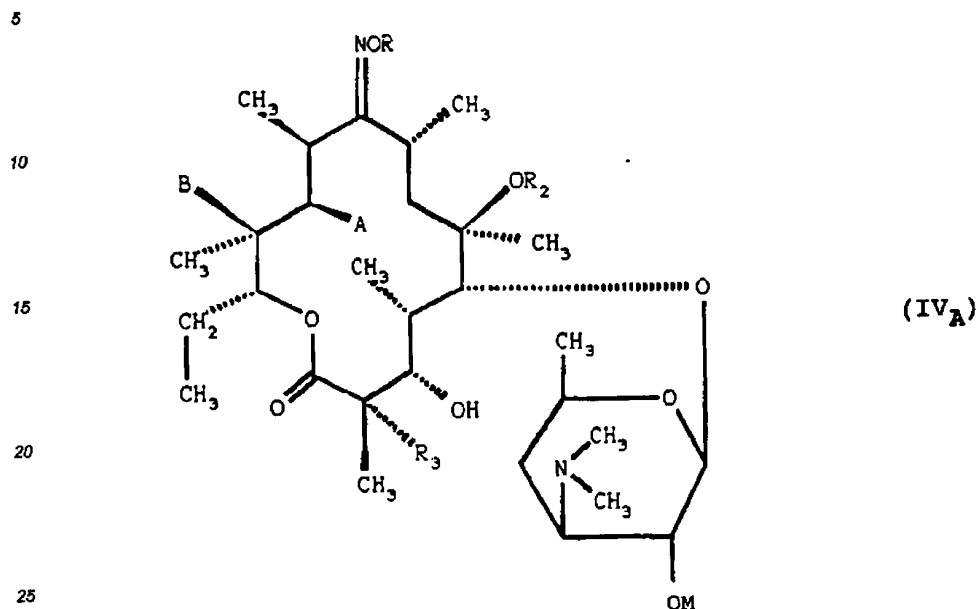
50 c'est-à-dire un composé de formule (I) dans laquelle Y et Y' forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés une fonction cétone, puis soumet si désiré, ce composé de formule (I<sub>A</sub>) à l'action d'un agent d'oximation de la cétone ou bêta-céto ester pour obtenir le composé de formule (I) recherché, puis si désiré soumet le composé obtenu à l'action d'un agent d'estérification de l'hydroxyle en 2', ou bien d'abord à l'action d'un agent d'oximation de la fonction cétone ou bêta-céto ester, et ensuite le cas échéant à l'action d'un agent de libération de la fonction hydroxyle en 2' pour obtenir le composé de formule (I) recherché puis si désiré soumet

55 le composé de formule (I) ainsi obtenu à l'action d'un acide pour en former le sel.

**33)** A titre de produits industriels nouveaux, les composés de formule (II), (III), (IV) et (V) définis à la revendication 32.

**34)** Variante du procédé de la revendication 32 pour préparer les produits de formule (I) dans lesquels X

et X' forment ensemble un groupement C=NOR, caractérisé en ce que le produit de formule (IV<sub>A</sub>) utilisé dans lequel X et X' représentent le groupement C=N-OR est préparé à partir de la cétone de formule (II) correspondante par action de NH<sub>2</sub>OR en milieu acide, pour obtenir selon le pH de la réaction le produit de formule (IV<sub>A</sub>) correspondant saturé ou insaturé en 10(11) :



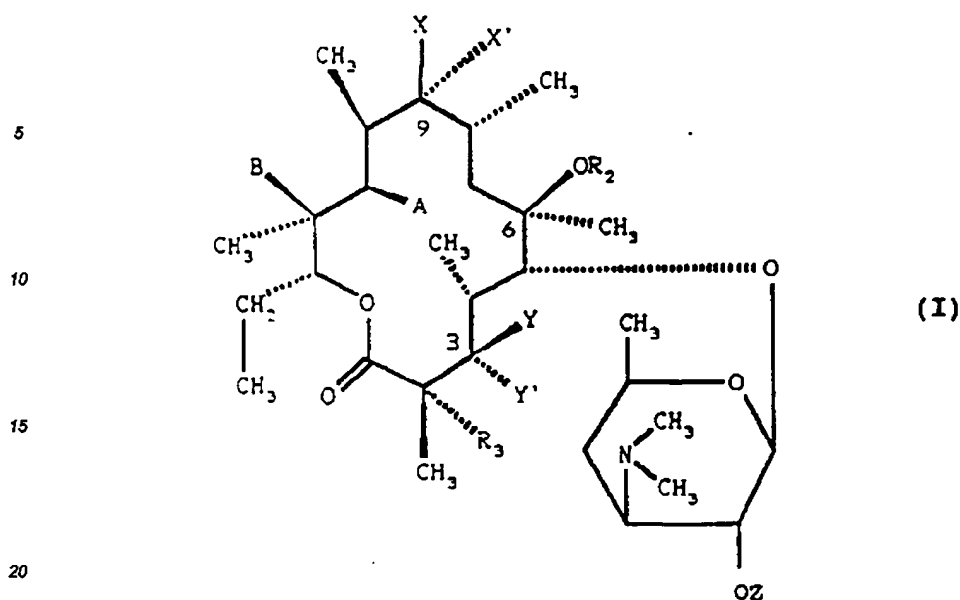
A représentant un radical OH s'il n'y a pas d'insaturation en 10(11) ou représentant un atome d'hydrogène s'il y a une insaturation en 10(11), R, R<sub>2</sub> et Z conservant la même signification que précédemment.

35) Variante du procédé selon la revendication 32, pour préparer les composés de formule (I) dans lesquels X et X' forment un groupement C=NOR, R étant défini comme précédemment, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (IA) dans lequel X et X' forment ensemble un groupement céto à l'action du composé de formule NH<sub>2</sub>OR pour obtenir le composé de formule (I) correspondant, dans lequel X et X' forment un groupement C=NOR ET Z représente un atome d'hydrogène puis, le cas échéant, estérifié ou salfifié.

**36)** Procédé selon la revendication 32, caractérisé en ce que le produit de formule (II) utilisé au départ ne porte pas d'insaturation en 10(11).

**Revendications pour l'Etat contractant suivant: ES**

**1) Procédé pour préparer des composés de formule (I) :**



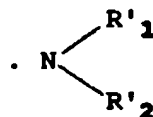
dans laquelle,

**ou bien** X et X' forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un groupement C=O ou C=NOR, dans lequel R représente :

- un atome d'hydrogène,
- un radical hétérocyclique renfermant au moins un atome d'azote et éventuellement un autre hétéroatome, mono ou bicyclique, saturé ou insaturé, aromatique ou non aromatique comportant jusqu'à 12 chaînons, éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un radical alkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone,
- un radical alkyle, alkenyle ou alkynyle linéaire, ramifié ou cyclique, renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements :

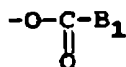
- . hydroxyle,
- . halogène,
- . cyano,
- . nitro,
- . amidinyle,
- . guanidinyle,
- . hétérocyclique, tel que défini précédemment,
- . alkyloxy, alkényloxy ou alkynyloxy ayant au plus 6 atomes de carbone,
- . alkylthio, alkénylthio ou alkynylthio ayant au plus 6 atomes de carbone, l'atome de soufre étant éventuellement oxydé en sulfoxyde ou en sulfone,
- . aryle, aralkyle,
- . aryloxy, aralkyloxy,
- . arylthio, aralkylthio, l'atome de soufre étant éventuellement oxydé en sulfoxyde ou en sulfone,

(chacun de ces radicaux alkyloxy, alkényloxy, alkynyloxy, alkylthio, alkénylthio ou alkynylthio, aryle, aralkyle, aryloxy, aralkyloxy, arylthio ou aralkylthio étant éventuellement substitué par un ou plusieurs des groupements suivants : hydroxy, alkyloxy, alkylthio ayant de 1 à 6 atomes de carbone, alkénylthio, alkynylthio ayant jusqu'à 6 atomes de carbone, amino, monoalkylamino ayant jusqu'à 6 atomes de carbone, dialkylamino ayant jusqu'à 12 atomes de carbone, un radical amidinyle, guanidinyle, un radical hétérocyclique tel que défini précédemment, les radicaux aryle, aryloxy, arylthio, aralkyle, aralkyloxy et aralkylthio étant de plus éventuellement substitués par les radicaux méthyle, éthyle, propyle, carbamoyle, aminométhyle, diméthylaminométhyle, aminoéthyle, diméthylaminoéthyle, carboxyle, méthyloxycarbonyle, éthylloxycarbonyle)



dans lequel :

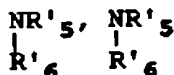
- ou bien R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>** identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle ou alkynyle, linéaire, ramifié ou cyclique renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, un radical aryle ou aralkyle, chacun de ces radicaux R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux hydroxy, alkoxy, alkényloxy, alkynyloxy, alkylthio, alkénylthio ou alkynylthio renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, amino, monoalkylamino renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone, dialkylamino renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, cyano, carboxyle libre, estérifié ou salifié, acyle ou carbamoyle, renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, par un radical Si(alc)<sub>3</sub> ou Si(Oalc)<sub>3</sub> dans lequel alc représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone, par un radical hétérocyclique tel que défini précédemment,
- ou bien R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>** forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical hétérocycle mono ou bicyclique, renfermant éventuellement un autre hétéroatome, saturé ou insaturé, aromatique ou non aromatique, comportant jusqu'à 12 chaînons ;
- . un groupement ammonium quaternaire,
  - . 1,2-époxyéthyle ou 2,2-diméthyl 1,2-époxyéthyle ou un radical résultant de l'ouverture de ce groupement par un réactif nucléophile,



- dans lequel B<sub>1</sub> représente soit un radical alkyle ou alkyloxy ayant au plus 6 atomes de carbone, soit un radical aryle, aralkyle, aryloxy ou aralkyloxy,
- . formyle libre ou protégé, carboxyle libre, estérifié ou salifié, thiocyanate, acyle ou carbamoyle,
  - . (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R', R' représentant le reste d'un acide aminé, et n représentant un nombre entier compris entre 0 et 6,
- ou bien X** représente un radical



- R<sub>a</sub> et R<sub>b</sub> identiques ou différents l'un de l'autre, représentant un atome d'hydrogène ou un radical hydrocarboné renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements fonctionnels, ou par un radical hétérocyclique renfermant au moins un atome d'azote et éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote, mono ou bicyclique, saturé ou insaturé, aromatique ou non aromatique comportant jusqu'à 12 chaînons, éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un radical alkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone,
  - R<sub>a</sub> et R<sub>b</sub> pouvant éventuellement former avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical hétérocycle, renfermant au moins un atome d'azote et éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote, mono ou bicyclique, saturé ou insaturé, aromatique ou non aromatique comportant jusqu'à 12 chaînons,
  - R<sub>a</sub> et R<sub>b</sub> pouvant former avec le radical A un cycle 9-N, 11-O,
- et X'** représente un atome d'hydrogène,
- Y et Y'** identiques ou différents de X et X' ont la signification de X et X'
- B** représente un atome d'hydrogène ou un radical OR<sub>4</sub>, R<sub>4</sub> représentant un atome d'hydrogène ou forme avec A un radical carbonate ou carbamate,
- A** forme avec le carbone qui le porte et le carbone en 10, une double liaison,
- ou A** représente un radical OR'<sub>4</sub>, R'<sub>4</sub> représentant un atome d'hydrogène ou forme avec B un radical carbonate,
- ou A** représente un radical



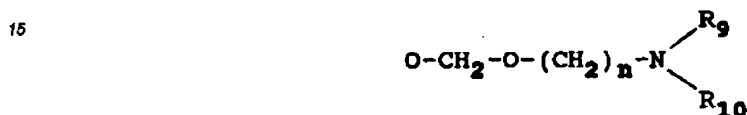
représentant un groupement C=O formant avec B un groupement carbamate, R'<sub>6</sub> représentant un atome



d'hydrogène ou un radical alkyle, aralkyle ou alkyloxy ayant jusqu'à 12 atomes de carbone ou un groupement



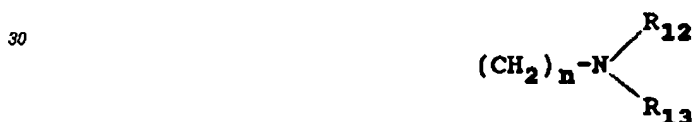
10  $\text{R}_7$  et  $\text{R}_8$  identiques ou différents représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, ou formant avec l'atome d'azote un hétérocycle tel que défini précédemment, et  $q$  représente un nombre entier compris entre 1 et 6, ou **A** représente un radical



20  $\text{R}_9$  et  $\text{R}_{10}$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, ou formant avec l'atome d'azote un hétérocycle tel que défini précédemment et  $n$  représente un nombre entier compris entre 1 et 6,

$\text{R}_2$  représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, ou un radical  $\text{CONH}_2$  ou  $\text{CONHCOR}_{11}$  ou  $\text{CONHSO}_2\text{R}_{11}$  dans lesquels  $\text{R}_{11}$  représente un radical hydrocarboné renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone comportant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes,

25  $\text{R}_3$  en position alpha ou bêta représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone ou un radical

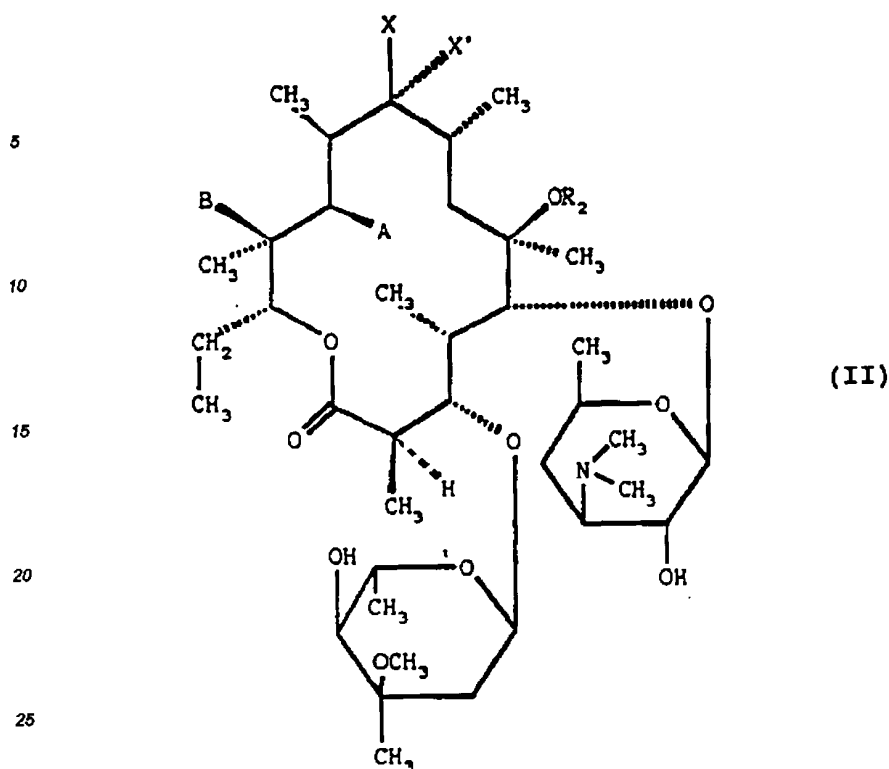


35 dans lequel  $\text{R}_{12}$  et  $\text{R}_{13}$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone ou formant avec l'atome d'azote un hétérocycle tel que défini précédemment,  $n$  représentant un nombre entier compris entre 1 et 6, ou un radical

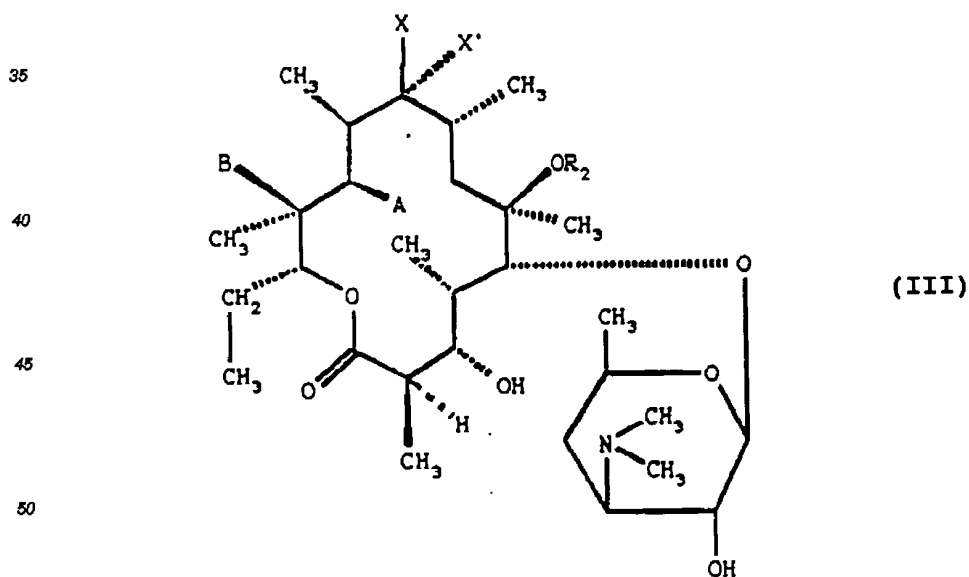


45  $\text{R}_{14}$  et  $\text{R}_{15}$  identiques ou différents représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone ou un hétéroatome ou un radical alkyle ou alkyloxy renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone,

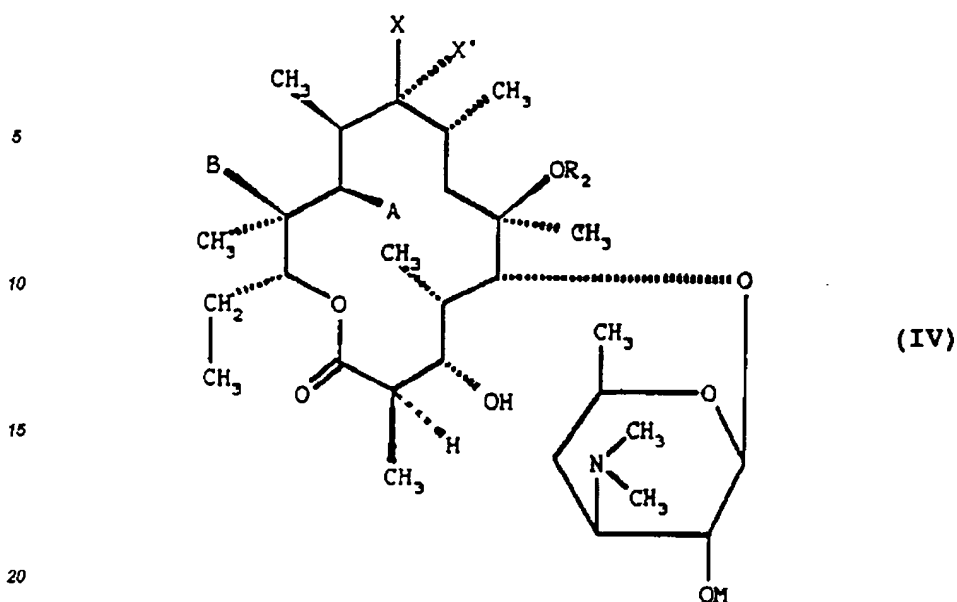
$\text{Z}$  représente un atome d'hydrogène ou le reste d'un acide carboxylique renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone les oximes que peuvent représenter  $\text{X}$  et  $\text{X}'$  ou  $\text{Y}$  et  $\text{Y}'$  peuvent être de configuration syn ou anti, ainsi que les sels d'addition avec les acides des composés de formule (I), caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II) :



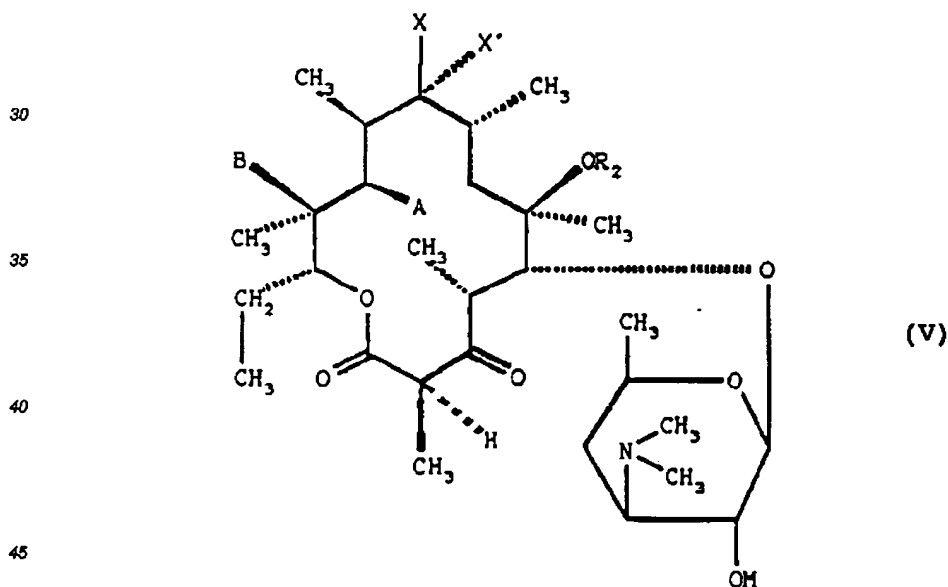
30 dans laquelle X, X', R<sub>2</sub>, B et A conservent leur signification précédente, à l'action d'un acide en milieu aqueux pour obtenir le composé de formule (III) :



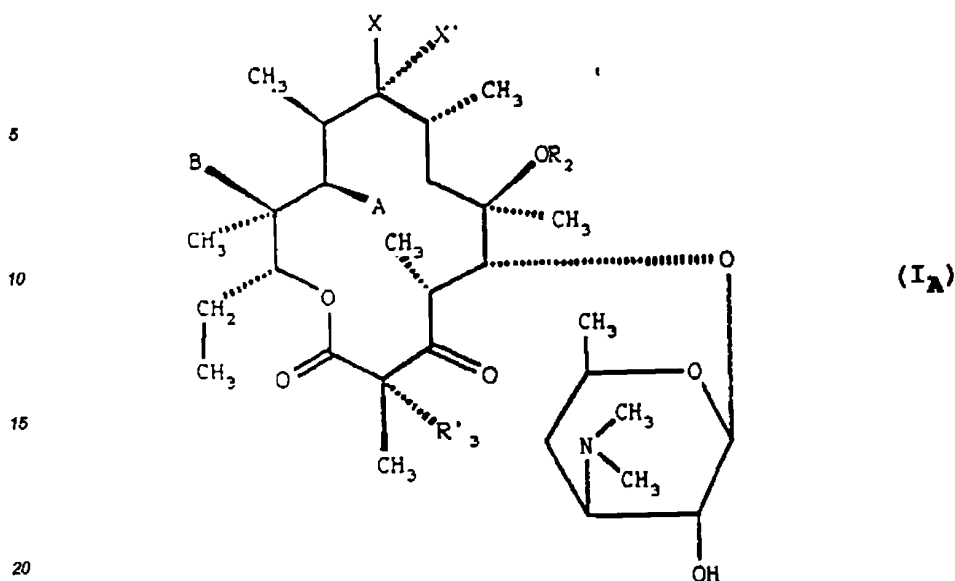
55 que l'on soumet à l'action d'un agent de blocage de la fonction hydroxyle en 2', pour obtenir un composé de formule (IV) :



dans laquelle OM représente un groupement hydroxyle bloqué, et les autres substituants conservent leur signi-  
 25 fication précédente, que l'on soumet à l'action d'un agent d'oxydation de la fonction hydroxyle en 3, pour obtenir le composé de formule (V) :



que l'on soumet, si désiré, à l'action d'un réactif susceptible d'introduire le radical  $R'_3$ ,  $R'_3$  ayant la même valeur  
 50 que  $R_3$  à l'exception de l'hydrogène, puis ou bien le cas échéant à l'action d'un agent de libération de la fonction hydroxyle en 2' pour obtenir le composé de formule (IA) :



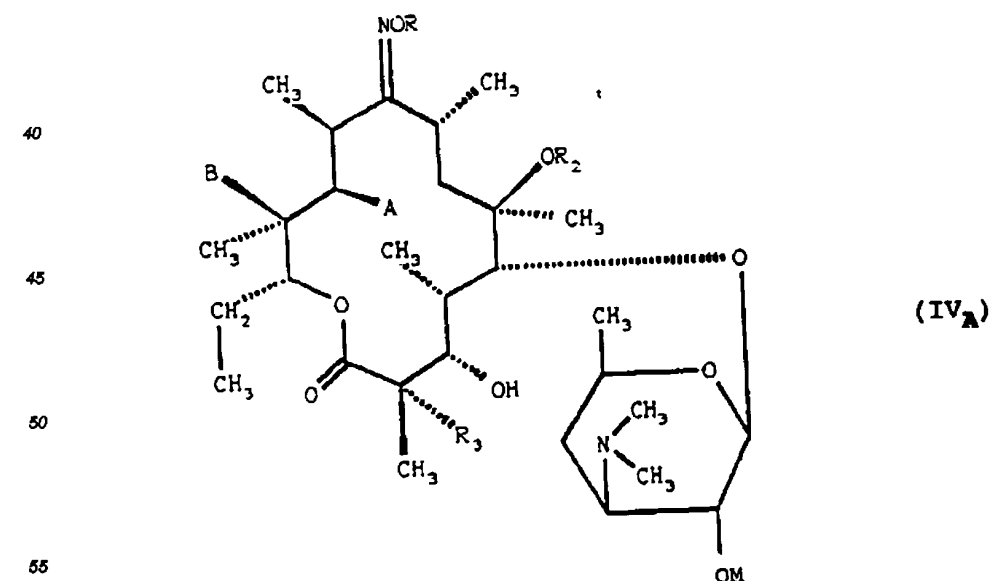
c'est-à-dire un composé de formule (I) dans laquelle Y et Y' forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés une fonction cétone, puis soumet si désiré, ce composé de formule (I<sub>A</sub>) à l'action d'un agent d'oxi-

25

le composé obtenu à l'action d'un agent d'estérification de l'hydroxyle en 2', ou bien d'abord à l'action d'un agent d'oximation de la fonction cétone ou bêta-céto ester, et ensuite le cas échéant à l'action d'un agent de libération de la fonction hydroxyle en 2' pour obtenir le composé de formule (I) recherché puis si désiré soumet le composé de formule (I) ainsi obtenu à l'action d'un acide pour en former le sel.

30

2) Procédé selon la revendication 1 pour préparer les produits de formule (I) dans lesquels X et X' forment ensemble un groupement C=NOR, caractérisé en ce que le produit de formule (IV<sub>A</sub>) utilisé dans lequel X et X' représentent le groupement C=N-OR est préparé à partir de la cétone de formule (II) correspondante par action de NH<sub>2</sub>OR en milieu acide, pour obtenir selon le pH de la réaction le produit de formule (IV<sub>A</sub>) correspondant saturé ou insaturé en 10(11) :



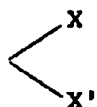
A représentant un radical OH s'il n'y a pas d'insaturation en 10(11) ou représentant un atome d'hydrogène s'il

y a une insaturation en 10(11), R, R<sub>2</sub> et Z conservant la même signification que dans la revendication 1.

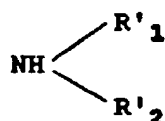
3) Procédé selon la revendication 1, pour préparer les composés de formule (I) dans lesquels X et X' forment un groupement C=NOR, R étant défini comme précédemment, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (I<sub>A</sub>) dans lequel X et X' forment ensemble un groupement céto à l'action du composé de formule NH<sub>2</sub>OR pour obtenir le composé de formule (I) correspondant, dans lequel X et X' forment un groupement C=NOR ET Z représente un atome d'hydrogène puis, le cas échéant, estérifie ou salifie.

4) Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le produit de formule (II) utilisé au départ ne porte pas d'insaturation en 10(11).

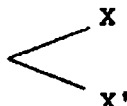
5) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que l'oximation de la fonction cétone peut être réalisée en une seule étape au moyen d'une hydroxylamine RONH<sub>2</sub> portant le substituant R désiré soit au moyen d'une hydroxylamine H<sub>2</sub>N-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Hal pour obtenir un composé de formule (I) dans laquelle



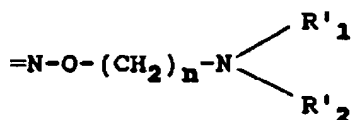
représente le groupement =N-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Hal, que l'on soumet si désiré à l'action d'une amine de formule



dans laquelle R'<sub>1</sub> et R'<sub>2</sub> ont la signification déjà indiquée, pour obtenir un composé de formule (I) dans laquelle



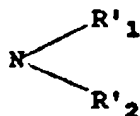
représente le groupement



que le cas échéant l'on transforme, au moyen par exemple d'un agent d'alkylation, d'acylation, de réduction pour obtenir le composé de formule (I) désiré.

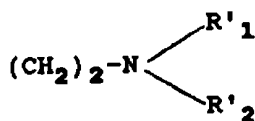
6) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que pour préparer des produits de formule (I) dans laquelle X et X' représentent ensemble un groupement C=NOR, on utilise un agent d'oximation NH<sub>2</sub>OR dans lequel R a la signification indiquée à la revendication 1.

7) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'on utilise un agent d'oximation NH<sub>2</sub>OR dans lequel R représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 6 atomes de carbone substitué par un radical



R'<sub>1</sub> et R'<sub>2</sub> conservant la même signification que dans la revendication 1.

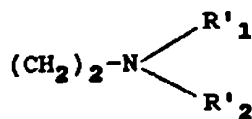
8) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'on utilise un agent d'oximation NH<sub>2</sub>OR dans lequel le radical R est un radical



R'<sub>1</sub> et R'<sub>2</sub> représentant un radical alkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone.

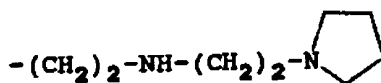
9) Procédé selon la revendication 8 caractérisé en ce que l'on utilise un agent d'oximation NH<sub>2</sub>OR dans lequel R représente un radical (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

10) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'on utilise un agent d'oximation NH<sub>2</sub>OR dans lequel le radical R est un radical



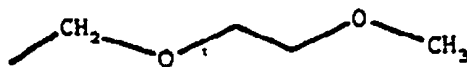
R'<sub>1</sub> représentant un atome d'hydrogène et R'<sub>2</sub> représentant un radical alkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone substitué par un radical hétérocycle renfermant au moins un atome d'azote.

11) Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que l'on utilise un agent d'oximation NH<sub>2</sub>OR dans lequel R représente un radical



12) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'on utilise un agent d'oximation NH<sub>2</sub>OR dans lequel R représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 6 atomes de carbone, substitué par un radical alkyloxy renfermant jusqu'à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical méthoxy.

13) Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce que l'on utilise un agent d'oximation NH<sub>2</sub>OR dans lequel R représente un radical :



14) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'on utilise un agent d'oximation NH<sub>2</sub>OR dans lequel R représente un hétérocycle renfermant au moins un atome d'azote.

15) Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce que l'on utilise un agent d'oximation NH<sub>2</sub>OR dans lequel R représente un radical 3-pipéridinyle.

16) Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que pour préparer un produit de formule (I<sub>A</sub>) dans laquelle X et X' représentent ensemble une fonction cétone, on utilise au départ un produit de formule (II) dans laquelle X et X' ont la signification indiquée précédemment.

17) Procédé selon l'une quelconque des revendications 2 à 14, caractérisé en ce que pour préparer un produit de formule (I) dans laquelle Y et Y' forment ensemble un groupement C=NOR, on utilise un agent d'oximation NH<sub>2</sub>OR dans lequel R a la signification indiquée à la revendication 1.

18) Procédé selon la revendication 17, caractérisé en ce que l'on utilise un agent d'oximation NH<sub>2</sub>OR dans lequel R représente un radical benzyle.

19) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un produit de formule (II) dans laquelle R<sub>2</sub> représente un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone.

20) Procédé selon la revendication 19, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un produit de formule

(II) dans laquelle  $R_2$  représente un radical méthyle.

21) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 20, caractérisé en ce que l'on soumet le produit de formule (V) ou bien le cas échéant à l'action d'un agent de libération de la fonction hydroxyle en 2' pour obtenir le composé de formule (I<sub>A</sub>) dans laquelle  $R'_3$  représente un atome d'hydrogène, que l'on soumet si désiré à l'action d'un agent d'oximation de la cétone ou bêta-céto ester, puis si désiré à l'action d'un agent d'estérification de l'hydroxyle en 2' ou bien d'abord à l'action d'un agent d'oximation puis le cas échéant à l'action d'un agent de libération de la fonction hydroxyle en 2' pour obtenir un composé de formule (I) dans laquelle  $R_3$  représente un atome d'hydrogène, puis si désiré, soumet le composé de formule (I) ainsi obtenu à l'action d'un acide pour en former le sel.

22) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 21 caractérisé en ce que l'on utilise au départ un produit de formule (II) dans laquelle A représente un radical OH.

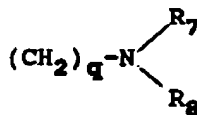
23) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 22, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un produit de formule (II) dans laquelle B représente un radical OH.

24) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 21, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un produit de formule (II) dans laquelle A et B forment ensemble un groupement 11,12 carbonate cyclique.

25) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 21, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un produit de formule (II) dans laquelle A et B forment ensemble un radical divalent

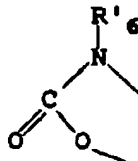


$R'_6$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, aralkyle ou alkyloxy ayant jusqu'à 12 atomes de carbone ou un groupement :



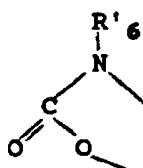
$R_7$  et  $R_8$  identiques ou différents représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, ou formant avec l'atome d'azote un hétérocycle tel que défini précédemment, et q représente un nombre entier compris entre 1 et 6.

26) Procédé selon la revendication 25, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un produit de formule (II) dans laquelle A et B forment ensemble un radical divalent



dans lequel  $R'_6$  représente un radical aralkyle comportant jusqu'à 12 atomes de carbone.

27) Procédé selon la revendication 26 caractérisé en ce que l'on utilise au départ un produit de formule (II) dans laquelle A et B forment ensemble un radical divalent

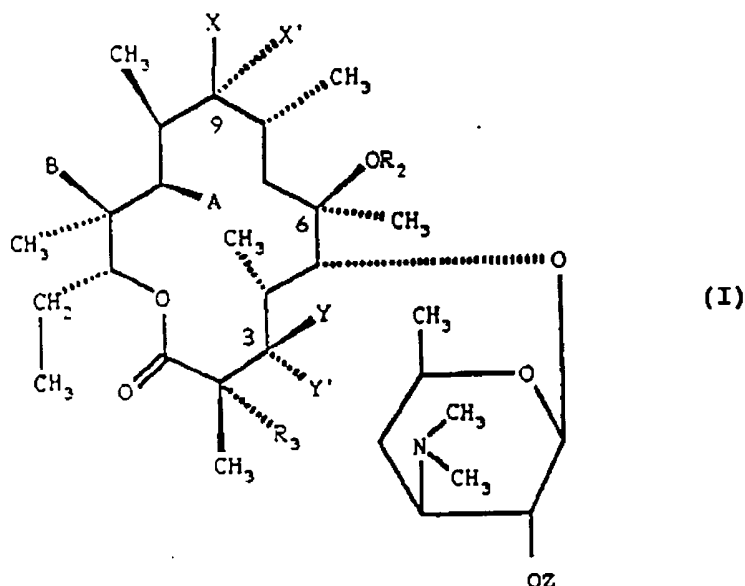


dans lequel  $R'_6$  représente un radical  $(CH_2)_4C_6H_5$ .

28) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 27, caractérisé en ce que l'on soumet le composé de formule (V) ou (IA) à l'action d'un agent de libération de la fonction hydroxyle en 2' pour obtenir un produit de formule (I) dans laquelle Z représente un atome d'hydrogène.

Revendications pour l'Etat contractant suivant: GR

1) Procédé pour préparer des composés de formule (I) :



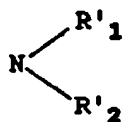
dans laquelle,

ou bien X et X' forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un groupement  $C=O$  ou  $C=NOR$ , dans lequel R représente :

- un atome d'hydrogène,
- un radical hétérocyclique renfermant au moins un atome d'azote et éventuellement un autre hétéroatome, mono ou bicyclique, saturé ou insaturé, aromatique ou non aromatique comportant jusqu'à 12 chaînons, éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un radical alkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone,
- un radical alkyle, alkényle ou alkynyle linéaire, ramifié ou cyclique, renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements :

- . hydroxyle,
- . halogène,
- . cyano,
- . nitro,
- . amidinyle,
- . guanidinyle,
- . hétérocyclique, tel que défini précédemment,
- . alkyloxy, alkényloxy ou alkynyloxy ayant au plus 6 atomes de carbone,
- . alkylthio, alkénylthio ou alkynylthio ayant au plus 6 atomes de carbone, l'atome de soufre étant éventuellement oxydé en sulfoxyde ou en sulfone,





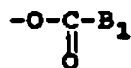
dans lequel :

ou bien  $\text{R}'_1$  et  $\text{R}'_2$  identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle ou alkynyle, linéaire, ramifié ou cyclique renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, un radical aryle ou aralkyle, chacun de ces radicaux  $\text{R}'_1$  et  $\text{R}'_2$  étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux hydroxy, alkyloxy, alkényloxy, alkynyloxy, alkylthio, alkénylthio ou alkynylthio renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, amino, monoalkylamino renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone, dialkylamino renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, cyano, carboxyle libre, estérifié ou salifié, acyle ou carbamoyle, renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, par un radical  $\text{Si}(\text{alc})_3$  ou  $\text{Si}(\text{Oalc})_3$  dans lequel alc représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone, par un radical hétérocyclique tel que défini précédemment,

ou bien  $\text{R}'_1$  et  $\text{R}'_2$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical hétérocycle mono ou bicyclique, renfermant éventuellement un autre hétéroatome, saturé ou insaturé, aromatique ou non aromatique, comportant jusqu'à 12 chaînons ;

un groupement ammonium quaternaire,

1,2-époxyéthyle ou 2,2-diméthyl 1,2-époxyéthyle ou un radical résultant de l'ouverture de ce groupement par un réactif nucléophile,

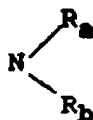


dans lequel  $\text{B}_1$  représente soit un radical alkyle ou alkyloxy ayant au plus 6 atomes de carbone, soit un radical aryle, aralkyle, aryloxy ou aralkyloxy,

formyle libre ou protégé, carboxyle libre, estérifié ou salifié, thiocyanate, acyle ou carbamoyle,

$(\text{CH}_2)_n\text{R}'$ ,  $\text{R}'$  représentant le reste d'un acide aminé, et  $n$  représentant un nombre entier compris entre 0 et 6,

ou bien  $\text{X}$  représente un radical



$\text{R}_a$  et  $\text{R}_b$  identiques ou différents l'un de l'autre, représentant un atome d'hydrogène ou un radical hydrocarboné renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements fonctionnels, ou par un radical hétérocyclique renfermant au moins un atome d'azote et éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote, mono ou bicyclique, saturé ou insaturé, aromatique ou non aromatique comportant jusqu'à 12 chaînons, éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un radical alkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone,

$\text{R}_a$  et  $\text{R}_b$  pouvant éventuellement former avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical hétérocycle, renfermant au moins un atome d'azote et éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote, mono ou bicyclique, saturé ou insaturé, aromatique ou non aromatique comportant jusqu'à 12 chaînons,

$\text{R}_a$  et  $\text{R}_b$  pouvant former avec le radical A un cycle 9-N, 11-O,

et  $\text{X}'$  représente un atome d'hydrogène,

$\text{Y}$  et  $\text{Y}'$  identiques ou différents de  $\text{X}$  et  $\text{X}'$  ont la signification de  $\text{X}$  et  $\text{X}'$

$\text{B}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical  $\text{OR}_4$ ,  $\text{R}_4$  représentant un atome d'hydrogène ou forme avec A un radical carbonate ou carbamate,

A forme avec le carbone qui le porte et le carbone en 10, une double liaison,

-  $R_a$  et  $R_b$  pouvant éventuellement former avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical hétérocycle, renfermant au moins un atome d'azote et éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote, mono ou bicyclique, saturé ou insaturé, aromatique ou non aromatique comportant jusqu'à 12 chaînons,

5 -  $R_a$  et  $R_b$  pouvant former avec le radical A un cycle 9-N, 11-O,

et  $X'$  représente un atome d'hydrogène,

$Y$  et  $Y'$ , identiques ou différents de  $X$  et  $X'$  ont la signification de  $X$  et  $X'$

$B$  représente un atome d'hydrogène ou un radical  $OR_4$ ,  $R_4$  représentant un atome d'hydrogène ou forme avec A un radical carbonate ou carbamate,

10  $A$  forme avec le carbone qui le porte et le carbone en 10, une double liaison,

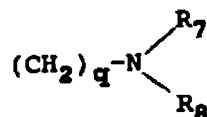
ou  $A$  représente un radical  $OR'_4$ ,  $R'_4$  représentant un atome d'hydrogène ou forme avec B un radical carbonate,

ou  $A$  représente un radical



représentant un groupement C=O formant avec B un groupement carbamate,  $R'_6$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, aralkyle ou alkyloxy ayant jusqu'à 12 atomes de carbone ou un groupement

20

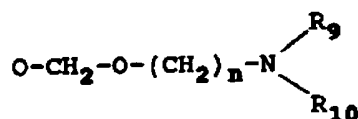


25

$R_7$  et  $R_8$  identiques ou différents représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, ou formant avec l'atome d'azote un hétérocycle tel que défini précédemment, et  $q$  représente un nombre entier compris entre 1 et 6,

30 ou  $A$  représente un radical

35

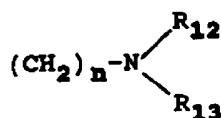


$R_9$  et  $R_{10}$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, ou formant avec l'atome d'azote un hétérocycle tel que défini précédemment et  $n$  représente un nombre entier compris entre 1 et 6,

40  $R_2$  représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, ou un radical  $CONH_2$  ou  $CONHCOR_{11}$  ou  $CONHSO_2R_{11}$  dans lesquels  $R_{11}$  représente un radical hydrocarboné renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone comportant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes,

45  $R_3$  en position alpha ou bêta représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone ou un radical

50



dans lequel  $R_{12}$  et  $R_{13}$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone ou formant avec l'atome d'azote un hétérocycle tel que défini précédemment,  $n$  représentant un nombre entier compris entre 1 et 6, ou un radical

55

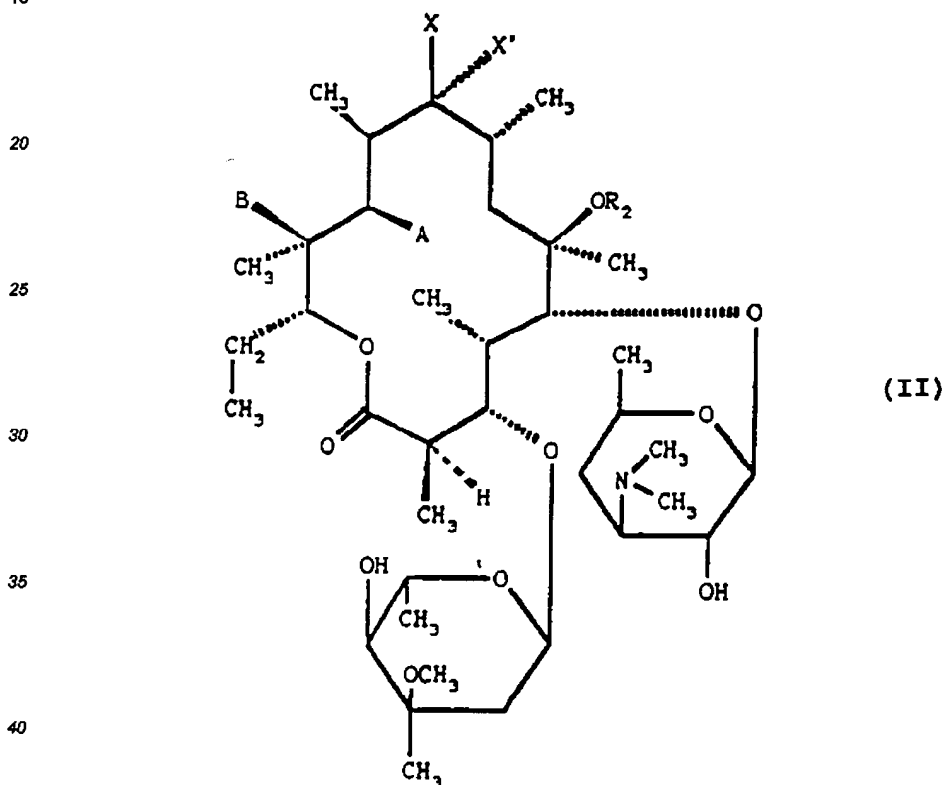


5

$\text{R}_{14}$  et  $\text{R}_{15}$  identiques ou différents représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone ou un hétéroatome ou un radical alkyle ou alkyloxy renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone,

10  $\text{Z}$  représente un atome d'hydrogène ou le reste d'un acide carboxylique renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone les oximes que peuvent représenter X et X' ou Y et Y' peuvent être de configuration syn ou anti, ainsi que les sels d'addition avec les acides des composés de formule (I), caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II) :

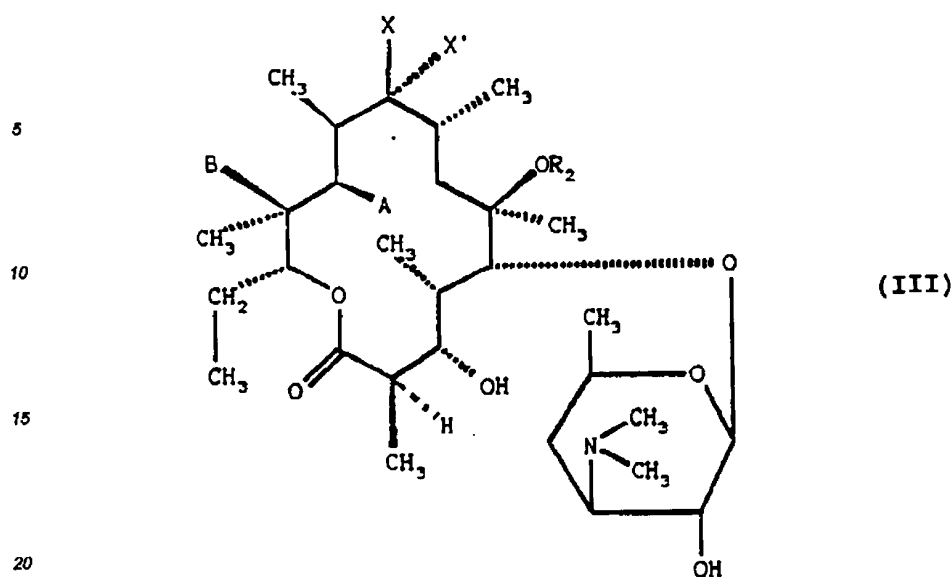
15



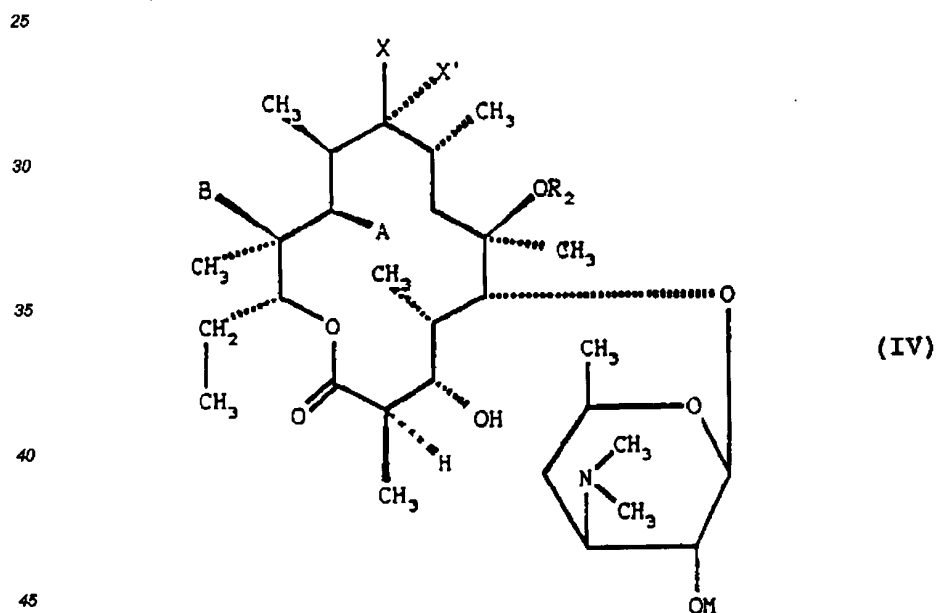
45 dans laquelle X, X', R<sub>2</sub>, B et A conservent leur signification précédente, à l'action d'un acide en milieu aqueux pour obtenir le composé de formule (III) :

50

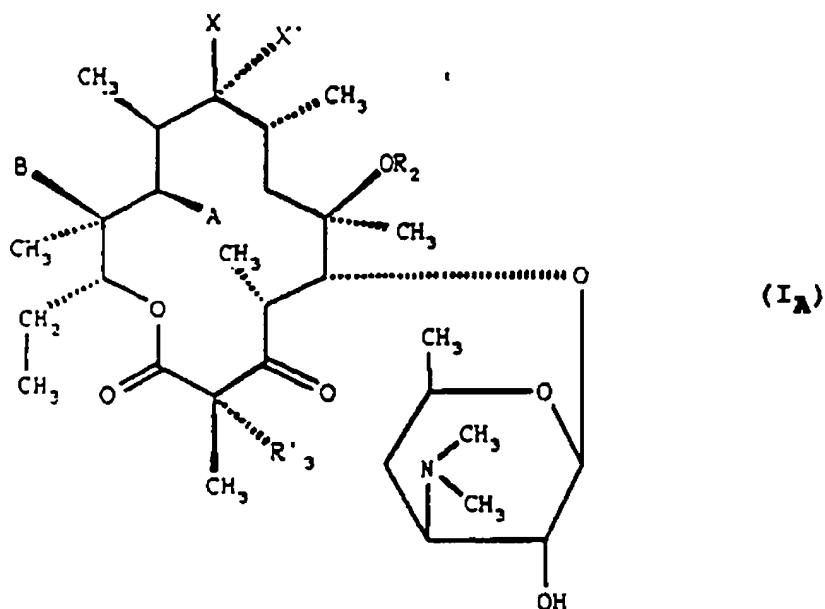
55



que l'on soumet à l'action d'un agent de blocage de la fonction hydroxyle en 2', pour obtenir un composé de formule (IV) :

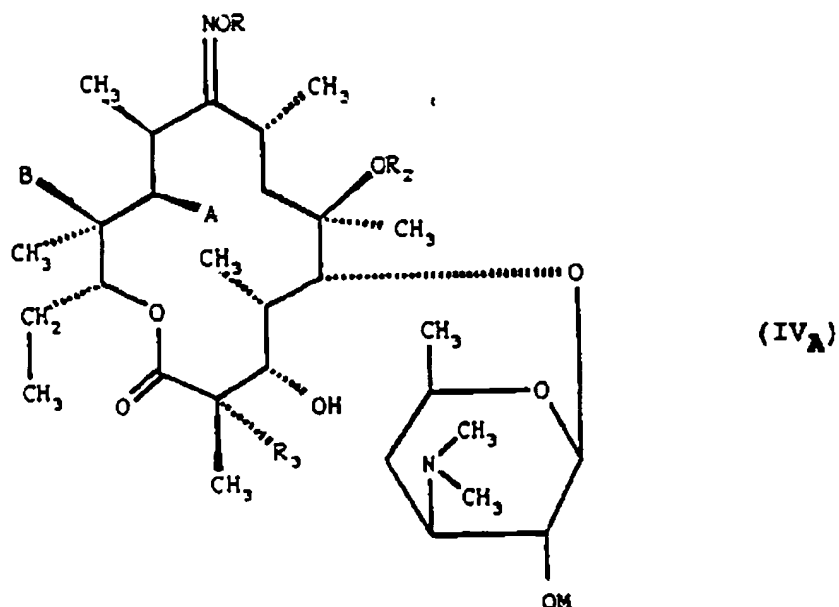


dans laquelle OM représente un groupement hydroxyle bloqué, et les autres substituants conservent leur signification précédente, que l'on soumet à l'action d'un agent d'oxydation de la fonction hydroxyle en 3, pour obtenir le composé de formule (V) :



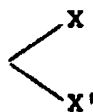
c'est-à-dire un composé de formule (I) dans laquelle Y et Y' forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés une fonction cétone, puis soumet si désiré, ce composé de formule (I<sub>A</sub>) à l'action d'un agent d'oximation de la cétone ou bêta-céto ester pour obtenir le composé de formule (I) recherché, puis si désiré soumet le composé obtenu à l'action d'un agent d'estérification de l'hydroxyle en 2', ou bien d'abord à l'action d'un agent d'oximation de la fonction cétone ou bêta-céto ester, et ensuite le cas échéant à l'action d'un agent de libération de la fonction hydroxyle en 2' pour obtenir le composé de formule (I) recherché puis si désiré soumet le composé de formule (I) ainsi obtenu à l'action d'un acide pour en former le sel.

2. Procédé selon la revendication 1 pour préparer les produits de formule (I) dans lesquels X et X' forment ensemble un groupement C-NOR, caractérisé en ce que le produit de formule (IV<sub>A</sub>) utilisé dans lequel X et X' représentent le groupement C=N-OR est préparé à partir de la cétone de formule (II) correspondante par action de NH<sub>2</sub>OR en milieu acide, pour obtenir selon le pH de la réaction le produit de formule (IV<sub>A</sub>) correspondant saturé ou insaturé en 10(11)

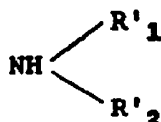


A représentant un radical OH s'il n'y a pas d'insaturation en 10(11) ou représentant un atome d'hydrogène s'il y a une insaturation en 10(11), R, R<sub>2</sub> et Z conservant la même signification que dans la revendication 1.

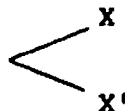
3. Procédé selon la revendication 1, pour préparer les composés de formule (I) dans lesquels X et X' forment un groupement C=NOR, R étant défini comme précédemment, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (I<sub>A</sub>) dans lequel X et X' forment ensemble un groupement céto à l'action du composé de formule NH<sub>2</sub>OR pour obtenir le composé de formule (I) correspondant, dans lequel X et X' forment un groupement C=NOR ET Z représente un atome d'hydrogène puis, le cas échéant, estérifie ou salifie.
4. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le produit de formule (II) utilisé au départ ne porte pas d'insaturation en 10(11).
5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que l'oximation de la fonction cétone peut être réalisé en une seule étape au moyen d'une hydroxylamine R<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> portant le substituant R désiré soit au moyen d'une hydroxylamine H<sub>2</sub>N-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Hal pour obtenir un composé de formule (I) dans laquelle



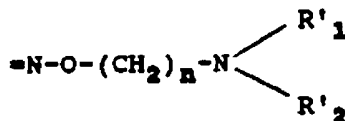
représente le groupement =N-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Hal, que l'on soumet si désiré à l'action d'une amine de formule



dans laquelle R'<sub>1</sub> et R'<sub>2</sub> ont la signification déjà indiquée, pour obtenir un composé de formule (I) dans laquelle

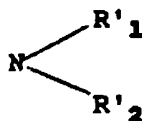


représente le groupement



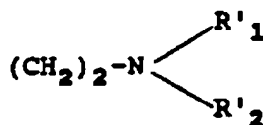
que le cas échéant l'on transforme, au moyen par exemple d'un agent d'alkylation, d'acylation, de réduction pour obtenir le composé de formule (I) désiré.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que pour préparer des produits de formule (I) dans laquelle X et X' représentent ensemble un groupement C=NOR, on utilise un agent d'oximation N<sub>2</sub>OR dans lequel R a la signification indiquée à la revendication 1.
7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'on utilise un agent d'oximation NH<sub>2</sub>OR dans lequel R représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 6 atomes de carbone substitué par un radical



R'<sub>1</sub> et R'<sub>2</sub> conservant la même signification que dans la revendication 1.

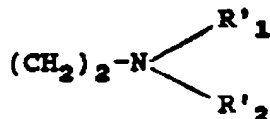
8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'on utilise un agent d'oximation NH<sub>2</sub>OR dans lequel le radical R est un radical



R'<sub>1</sub> et R'<sub>2</sub> représentant un radical alkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone.

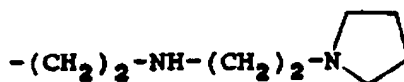
9. Procédé selon la revendication 8 caractérisé en ce que l'on utilise un agent d'oximation NH<sub>2</sub>OR dans lequel R représente un radical (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

10. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'on utilise un agent d'oximation NH<sub>2</sub>OR dans lequel le radical R est un radical



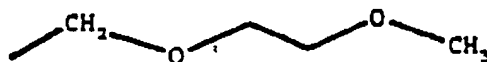
R'<sub>1</sub> représentant un atome d'hydrogène et R'<sub>2</sub> représentant un radical alkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone substitué par un radical hétérocycle renfermant au moins un atome d'azote.

11. Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que l'on utilise un agent d'oximation NH<sub>2</sub>OR dans lequel R représente un radical



12. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'on utilise un agent d'oximation NH<sub>2</sub>OR dans lequel R représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 6 atomes de carbone, substitué par un radical alkyloxy renfermant jusqu'à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical méthoxy.

13. Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce que l'on utilise un agent d'oximation NH<sub>2</sub>OR dans lequel R représente un radical



14. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'on utilise un agent d'oximation NH<sub>2</sub>OR dans lequel R représente un hétérocycle renfermant au moins un atome d'azote.

15. Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce que l'on utilise un agent d'oximation NH<sub>2</sub>OR dans lequel R représente un radical 3-pipéridinyle.

16. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que pour préparer un produit de formule (I<sub>A</sub>) dans laquelle X et X' représentent ensemble une fonction cétone, on utilise au départ un produit de formule (II) dans laquelle X et X' ont la signification indiquée précédemment.

17. Procédé selon l'une quelconque des revendications 2 à 14, caractérisé en ce que pour préparer un produit de formule (I) dans laquelle Y et Y' forment ensemble un groupement C=NOR, on utilise un agent d'oximation NH<sub>2</sub>OR dans lequel R a la signification indiquée à la revendication 1.

18. Procédé selon la revendication 17, caractérisé en ce que l'on utilise un agent d'oximation NH<sub>2</sub>OR dans lequel R représente un radical benzyle.

19. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un produit de formule (II) dans laquelle R<sub>2</sub> représente un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone.

20. Procédé selon la revendication 19, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un produit de formule (II) dans laquelle  $R_2$  représente un radical méthyle.

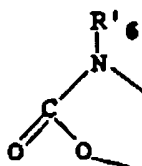
21. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 20, caractérisé en ce que l'on soumet le produit de formule (V) ou bien le cas échéant à l'action d'un agent de libération de la fonction hydroxyle en 2' pour obtenir le composé de formule (I<sub>A</sub>) dans laquelle  $R'_3$  représente un atome d'hydrogène, que l'on soumet si désiré à l'action d'un agent d'oximation de la cétone ou bêta-céto ester, puis si désiré à l'action d'un agent d'estérification de l'hydroxyle en 2' ou bien d'abord à l'action d'un agent d'oximation puis le cas échéant à l'action d'un agent de libération de la fonction hydroxyle en 2' pour obtenir un composé de formule (I) dans laquelle  $R_3$  représente un atome d'hydrogène, puis si désiré, soumet le composé de formule (I) ainsi obtenu à l'action d'un acide pour en former le sel.

22. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 21 caractérisé en ce que l'on utilise au départ un produit de formule (II) dans laquelle A représente un radical OH.

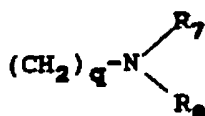
23. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 22, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un produit de formule (II) dans laquelle B représente un radical OH.

24. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 21, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un produit de formule (II) dans laquelle A et B forment ensemble un groupement 11,12 carbonate cyclique.

25. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 21, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un produit de formule (II) dans laquelle A et B forment ensemble un radical divalent

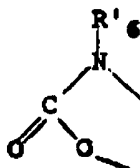


$R'_6$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, aralkyle ou alkyloxy ayant jusqu'à 12 atomes de carbone ou un groupement :



$R_7$  et  $R_8$  identiques ou différents représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, ou formant avec l'atome d'azote un hétérocycle tel que défini précédemment, et q représente un nombre entier compris entre 1 et 6.

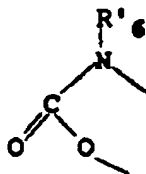
26. Procédé selon la revendication 25, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un produit de formule (II) dans laquelle A et B forment ensemble un radical divalent



dans lequel  $R'_6$  représente un radical aralkyle comportant jusqu'à 12 atomes de carbone.

27. Procédé selon la revendication 26 caractérisé en ce que l'on utilise au départ un produit de formule (II) dans laquelle A et B forment ensemble un radical divalent





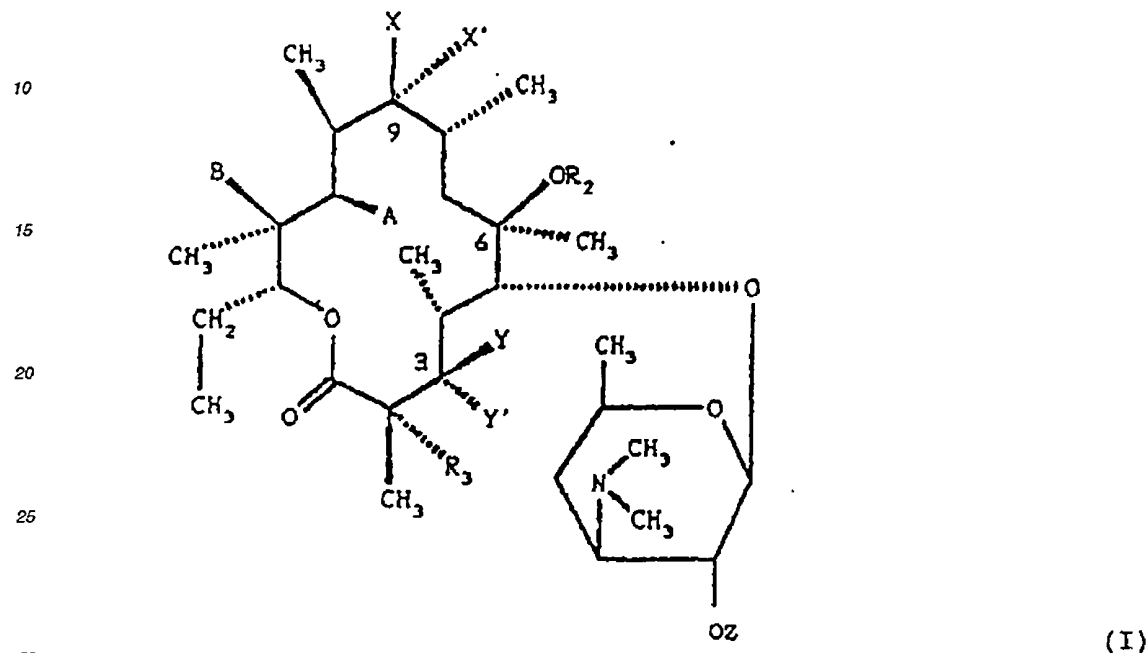
dans lequel  $R'_6$  représente un radical  $(CH_2)_4C_6H_5$ .

28. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 27, caractérisé en ce que l'on soumet le composé de formule (V) ou (I<sub>A</sub>) à l'action d'un agent de libération de la fonction hydroxyle en 2' pour obtenir un produit de formule (I) dans laquelle Z représente un atome d'hydrogène.
29. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on choisit le produit de formule (II) et les réactifs mis en oeuvre de manière telle que l'on prépare la 9-[O-[2-(diméthylamino) éthyl] oxime] de 3-dé[(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.
30. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on choisit le produit de formule (II) et les réactifs mis en oeuvre de manière telle que l'on prépare la 11,12-didéoxy-3-dé[(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-[oxycarbonyl[(4-phénylbutyl) imino]] érythromycine.
31. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on choisit le produit de formule (II) et les réactifs mis en oeuvre de manière telle que l'on prépare l'un quelconque des composés de formule (I) dont les noms suivent :
- la 9-[O-[(2-méthoxy éthoxy) méthyl] oxime] de 3-dé[(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine,
  - la 3-dé[(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine,
  - le 11,12-carbonate cyclique de 3-dé[(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.
32. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on choisit le produit de formule (II) et les réactifs mis en oeuvre de manière telle que l'on prépare l'un quelconque des composés de formule (I) dont les noms suivent
- (E) 9-O-[2-[(1-pyrrolidinyl) éthyl] amino] éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine,
  - (E) 9-O-(3-pipéridinyl) oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine,
  - (E) 9-O-[2-9-O-[2-(diméthylamino) éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 11-déoxy 10,11-didéhydro 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.
33. Procédé de préparation de compositions pharmaceutiques, caractérisé en ce que l'on met à titre de principe actif l'un au moins des dérivés de formule (I) telle que définie à la revendication 1 ou l'un au moins de leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables, sous une forme destinée à cet usage.
34. Procédé de préparation de compositions pharmaceutiques, caractérisé en ce que l'on met à titre de principe actif l'un au moins des dérivés de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 2 à 28 ou l'un au moins de leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables, sous une forme destinée à cet usage.
35. Procédé de préparation de compositions pharmaceutiques, caractérisé en ce que l'on met à titre de principe actif l'un au moins des dérivés de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 29 à 32 ou l'un au moins de leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables, sous une forme destinée à cet usage.
36. A titre de produits industriels nouveaux, les composés de formule (IV) et (V) définis à la revendication 1.

## Patentansprüche

Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten : AT, BE, CH, DE, DK, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

1. Verbindungen der Formel (I):



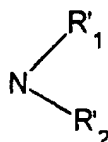
worin:

**entweder** X und X' zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Gruppierung C=O oder C=NOR bilden, worin R für

- ein Wasserstoffatom,
- einen mono- oder bicyclischen, gesättigten oder ungesättigten, aromatischen oder nicht-aromatischen, heterocyclischen Rest, umfassend mindestens ein Stickstoffatom und ggf. ein anderes Heteroatom, umfassend bis zu 12 Kettenglieder, gegebenenfalls am Stickstoffatom durch einen Alkylrest mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert,
- einen linearen, verzweigten oder cyclischen Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylrest mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls substituiert durch eine oder mehrere Gruppierungen:
  - Hydroxyl,
  - Halogen,
  - Cyano,
  - Nitro,
  - Amidinyl,
  - Guanidinyl,
  - Heterozyklus, wie vorstehend definiert,
  - Alkyloxy, Alkenyloxy oder Alkynyloxy mit höchstens 6 Kohlenstoffatomen,
  - Alkylthio, Alkenylthio oder Alkynylthio mit höchstens 6 Kohlenstoffatomen, wobei das Schwefelatom gegebenenfalls zu einem Sulfoxid oder Sulfon oxidiert ist,
  - Aryl, Aralkyl,
  - Aryloxy, Aralkyloxy,
  - Arylthio, Aralkylthio, wobei das Schwefelatom gegebenenfalls zu einem Sulfoxid oder Sulfon oxidiert ist,

(jeder der Alkyloxy-, Alkenyloxy-, Alkynyloxy-, Alkylthio-, Alkenylthio- oder Alkynylthio-, Aryl-, Aralkyl-, Aryloxy-, Aralkyloxy-, Arylthio- oder Aralkylthioester ist gegebenenfalls durch ein oder mehrere der folgenden Gruppierungen

substituiert: Hydroxy, Alkyloxy, Alkylthio mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenylthio, Alkinythio mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Amino, Monoalkylamino mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Dialkylamino mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, ein Amidinyl-, Guanidinyrest, ein heterocyclischer Rest, wie vorstehend definiert, Aryl-, Aryloxy-, Arylthio-, Aralkyl-, Aralkyloxy- und Aralkylthioreste, die gegebenenfalls außerdem durch Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Carbamoyl-, Amino-methyl-, Dimethylaminomethyl-, Aminoethyl-, Dimethylaminoethyl-, Carboxyl-, Methyloxycarbonyl-, Ethyloxycarbonylreste substituiert sind)

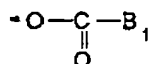


worin:

**entweder R'<sub>1</sub> und R'<sub>2</sub> gleich oder verschieden sind und für ein Wasserstoffatom, eine linearen, verzweigten oder cyclischen Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinyrest mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen, einen Aryl- oder Aralkylrest stehen, wobei jeder der Reste R'<sub>1</sub> und R'<sub>2</sub> gegebenenfalls substituiert durch ein oder mehrere Hydroxyl-, Alkyloxy-, Alkenyloxy-, Alkinyloxy-, Alkylthio-, Alkenylthio- oder Alkinythioreste mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Aminorest, Monoalkylaminorest mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Dialkylaminorest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cyanogruppe, freie, veresterte oder in ein Salz überführte carboxylgruppe, Acylrest oder Carbamoylrest umfassend bis zu 8 Kohlenstoffatome, durch einen Rest si (alc)<sub>3</sub> oder Si(Oalc)<sub>3</sub>, worin alc für einen Alkylrest mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht, einen heterocyclischen Rest, wie vorstehend definiert,**

**oder R'<sub>1</sub> und R'<sub>2</sub> zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen mono- oder bicyclischen, gesättigten oder ungesättigten, aromatischen oder nicht-aromatischen, heterocyclischen Rest, umfassend gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom und umfassend bis zu 12 Kettenglieder, bilden;**

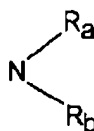
- eine quaternäre Ammoniumgruppe,
- 1,2-Epoxyethyl oder 2,2-Dimethyl-1,2-epoxyethyl oder einen Rest als Ergebnis der Öffnung dieser Gruppierung durch ein nucleophiles Reagens,



worin B<sub>1</sub> entweder einen Alkyl- oder Alkyloxyrest mit höchstens 6 Kohlenstoffatomen oder einen Aryl-, Aralkyl-, Aryloxy- oder Aralkyloxyrest bedeutet,

- ein freies oder geschütztes Formyl, freies, verestertes oder in ein Salz überführtes Carboxyl, Thiocyanat, Acyl oder Carbamoyl,
- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R', wobei R' den Rest einer Aminosäure bedeutet, und n eine ganze Zahl zwischen 0 und 6 bedeutet, steht,

**oder X einen Rest**



bedeutet, worin

- R<sub>a</sub> und R<sub>b</sub>, die gleich oder voneinander verschieden sind, für ein Wasserstoffatom oder einen Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen, umfassend gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome, gegebenenfalls substituiert durch ein oder mehrere funktionelle Gruppierungen oder einen mono- oder bicyclischen, gesättigten oder ungesättigten, aromatischen oder nicht-aromatischen, heterocyclischen Rest, umfassend mindestens ein Stickstoffatom, und gegebenenfalls ein anderes Heteroatom, ausgewählt aus den Atomen Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff, umfassend bis zu 12 Kettenglieder, gegebenenfalls substituiert am Stickstoff-

- atom durch einen Alkylrest, umfassend bis zu 4 Kohlenstoffatome, bedeuten,
- $R_a$  und  $R_b$  gegebenenfalls mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen mono- oder bicyclischen, gesättigten oder ungesättigten, aromatischen oder nichtaromatischen, heterocyclischen Rest, umfassend mindestens ein Stickstoffatom und gegebenenfalls ein anderes Heteroatom, ausgewählt aus den Atomen Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff, umfassend bis zu 12 Kettenglieder, bilden können,
  - $R_a$  und  $R_b$  mit dem Rest A einen Zyklus 9-N, 11-O, bilden können,

und  $X'$  ein Wasserstoffatom bedeutet,

$Y$  und  $Y'$ , die gleich oder verschieden von  $X$  und  $X'$  sind, wie  $X$  und  $X'$  definiert sind,

$B$  ein Wasserstoffatom oder einen Rest  $OR_4$  bedeutet, wobei  $R_4$  ein Wasserstoffatom bedeutet oder mit A einen Carbonat- oder Carbamatrest bildet,

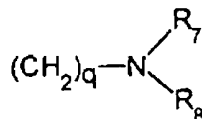
A mit dem Kohlenstoff, der diesen Rest trägt und dem Kohlenstoff in Position 10 eine Doppelbindung bildet,

oder A einen Rest  $OR'_4$  bedeutet, wobei  $R'_4$  ein Wasserstoffatom bedeutet oder mit B einen Carbonatrest bildet,

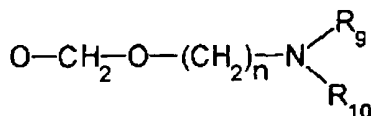
oder A einen Rest



bedeutet, wobei eine Gruppierung  $C=O$ , die mit B eine Carbamatgruppierung bildet, bedeutet, wobei  $R'_6$  für ein Wasserstoffatom oder einen Alkyl-, Aralkyl- oder Alkyloxyrest mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppierung



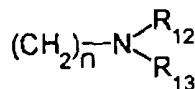
steht, wobei  $R_7$  und  $R_8$ , die gleich oder verschieden sind, ein Wasserstoffatom oder einen Alkyl- oder Aralkylrest, umfassend bis zu 18 Kohlenstoffatome, bedeuten, oder mit dem Stickstoffatom einen, wie vorstehend definierten, Heterozyklus bilden, und  $q$  eine ganze Zahl zwischen 1 und 6 bedeutet, oder A einen Rest



bedeutet, wobei  $R_9$  und  $R_{10}$  ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest, umfassend bis zu 8 Kohlenstoffatome, bedeuten, oder mit dem Stickstoffatom einen, wie vorstehend definierten Heterozyklus bilden, und  $n$  eine ganze Zahl zwischen 1 und 6 bedeutet,

$R_2$  einen Alkylrest, umfassend bis zu 8 Kohlenstoffatome oder einen Rest  $CONH_2$  oder  $CONHCOR_{11}$  oder  $CONHSO_2R_{11}$  bedeutet, worin  $R_{11}$  einen Kohlenwasserstoffrest, umfassend bis zu 18 Kohlenstoffatome, umfassend gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome, bedeutet,

$R_3$  in Position  $\alpha$  oder  $\beta$  ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest, umfassend bis zu 8 Kohlenstoffatome, oder einen Rest



bedeutet, worin  $R_{12}$  und  $R_{13}$  ein Wasserstoffatom, einen Alkylrest, umfassend bis zu 8 Kohlenstoffatome, bedeuten oder mit dem Stickstoffatom einen, wie vorstehend definierten, Heterozyklus bilden,  $n$  eine ganze Zahl zwischen 1 und 6 bedeutet, oder einen Rest

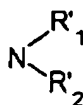


bedeutet, worin  $\text{R}_{14}$  und  $\text{R}_{15}$ , die gleich oder verschieden sind, ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest, umfassend bis zu 8 Kohlenstoffatome, oder ein Heteroatom oder einen Alkyl- oder Alkyloxyrest, umfassend bis zu 8 Kohlenstoffatome, bedeuten,

Z ein Wasserstoffatom oder den Rest einer Carbonsäure, umfassend bis zu 18 Kohlenstoffatome, bedeutet, wobei die Oxime, die X und X' oder Y und Y' bedeuten können, in der Syn- oder Anti-Konfiguration vorliegen können, sowie die Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel (I).

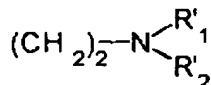
2. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1, worin X und X' zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Gruppierung  $\text{C}=\text{NOR}$  bilden, wobei R wie in Anspruch 1 definiert ist.

3. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 2, worin R einen Alkylrest, umfassend bis zu 6 Kohlenstoffatome, und substituiert durch einen Rest



bedeutet, wobei  $\text{R}'_1$  und  $\text{R}'_2$  wie in Anspruch 1 definiert sind.

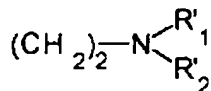
4. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 3, worin der Rest R ein Rest



ist, wobei  $\text{R}'_1$  und  $\text{R}'_2$  einen Alkylrest mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten.

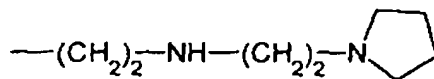
5. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 4, worin R einen Rest  $(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$  bedeutet.

6. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 3, worin der Rest R ein Rest



ist, wobei  $\text{R}'_1$  ein Wasserstoffatom bedeutet, und  $\text{R}'_2$  einen Alkylrest, umfassend bis zu 4 Kohlenstoffatome, substituiert durch einen heterocyclischen Rest, umfassend mindestens ein Stickstoffatom, bedeutet.

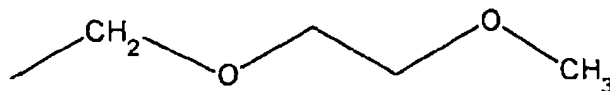
7. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 6, worin R einen Rest



bedeutet.

8. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 2, worin R einen Alkylrest, umfassend bis zu 6 Kohlenstoffatome, substituiert durch einen Alkyloxyrest, umfassend bis zu 6 Kohlenstoffatome, der gegebenenfalls durch eine Methoxygruppe substituiert ist, bedeutet.

9. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 6, worin R einen Rest



bedeutet.

10. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 2, worin R einen Heterozyklus, umfassend mindestens ein Stickstoffatom bedeutet.

11. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 10, worin R eine 3-Piperidinylgruppe bedeutet.

12. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1, worin X und X' zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Gruppierung C=O bilden.

13. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, worin X und X' und Y und Y' zusammen eine Gruppierung C=O bilden.

14. Verbindungen der Formel (I) nach einem der Ansprüche 2 bis 11, worin Y und Y' zusammen eine Gruppierung C=NOR bilden, wobei R wie vorstehend definiert und insbesondere ein Benzylrest ist.

15. Verbindungen der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 14, worin R<sub>2</sub> einen Alkylrest, umfassend 1 bis 4 Kohlenstoffatome, bedeutet.

16. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 15, worin R<sub>2</sub> einen Methylrest bedeutet.

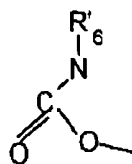
17. Verbindungen der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 16, worin R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom (α oder β) bedeutet.

18. Verbindungen der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 17, worin A eine OH-Gruppe bedeutet.

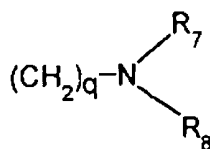
19. Verbindungen der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 18, worin B eine OH-Gruppe bedeutet.

20. Verbindungen der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 17, worin A und B zusammen eine cyclische 11,12-Carbonatgruppierung bilden.

21. Verbindungen der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 17, worin A und B zusammen einen zweiwertigen Rest



bilden, worin R'<sub>6</sub> ein Wasserstoffatom oder einen Alkyl-, Aralkyl- oder Alkyloxyrest mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppierung:



bedeutet, worin R<sub>7</sub> und R<sub>8</sub>, die gleich oder verschieden sind, ein Wasserstoffatom oder einen Alkyl- oder Aralkylrest, umfassend bis zu 18 Kohlenstoffatome, bedeuten oder mit dem Stickstoffatom einen Heterozyklus, wie vorstehend definiert, bilden, und q eine ganze Zahl zwischen 1 und 6 bedeutet.

22. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 21, worin R'<sub>6</sub> einen Aralkylrest, umfassend bis zu 12 Kohlenstoffatome, bedeutet.

23. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 21, worin R'<sub>6</sub> eine Gruppe (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> bedeutet.

24. Verbindungen der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 23, worin Z ein Wasserstoffatom bedeutet.

25. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, nämlich: 3-Des-[(2,6-didesoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-α-L-ribohexopyranosyl)oxy]-6-O-methyl-3-oxoerythromycin-9-[O-[2-(dimethyl-amino)ethyl]oxim].

26. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, nämlich: 11,12-Didesoxy-3-des-[(2,6-didesoxy-3-C-methyl-3-O-methyl- $\alpha$ -L-ribohexopyranosyl)oxy]6-O-methyl-3-oxo-12,11-[oxycarbonyl-(4-phenylbutyl)imino]]erythromycin.

5 27. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1, nämlich:

- 3-Des-[(2,6-didesoxy-3-C-methyl-3-O-methyl- $\alpha$ -L-ribohexopyranosyl)oxy]-6-O-methyl-3-oxoerythromycin-9-[O-[(2-methoxyethoxy)methyl]oxim],
- 3-Des-[(2,6-didesoxy-3-C-methyl-3-O-methyl- $\alpha$ -L-ribohexopyranosyl)oxy]6-O-methyl-3-oxoerythromycin,
- 10 - cyclisches 3-Des-[(2,6-didesoxy-3-C-methyl-3-O-methyl- $\alpha$ -L-ribohexopyranosyl)oxy]-6-O-methyl-3-oxoerythromycin-11,12-carbonat.

28. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1, nämlich:

- 15 - 3-Des-[(2,6-didesoxy-3-C-methyl-3-O-methyl- $\alpha$ -L-ribohexopyranoxyl)oxy]-6-O-methyl-3-oxoerythromycin-(E)-9-O-[2-[[2-(1-pyrrolidinyloxy)ethyl]amino]ethyl]oxim,
- 3-Des-[(2,6-didesoxy-3-C-methyl-3-O-methyl- $\alpha$ -L-ribohexopyranosyl)oxy]-6-O-methyl-3-oxoerythromycin-(E)-9-O-(3-piperidinyloxy)oxim,
- 20 - 3-Des-[(2,6-didesoxy-3-C-methyl-3-O-methyl- $\alpha$ -L-ribohexopyranosyl)oxy]-11-desoxy-10,11-didehydro-6-O-methyl-3-oxoerythromycin-(E)-9-O-[2-(dimethylamino)ethyl]oxim.

29. Verbindungen der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 25 sowie ihre Additionssalze mit pharmazeutisch verträglichen Säuren als Arzneistoffe.

25 30. Verbindungen der Formel (I) nach einem der Ansprüche 25 bis 28 sowie ihre Additionssalze mit pharmazeutisch verträglichen Säuren als Arzneistoffe.

31. Pharmazeutische Präparate, umfassend als Wirkstoff mindestens einen Arzneistoff nach Anspruch 29 oder 30.

30 32. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 28, dadurch **gekennzeichnet**, daß man eine Verbindung der Formel (II):

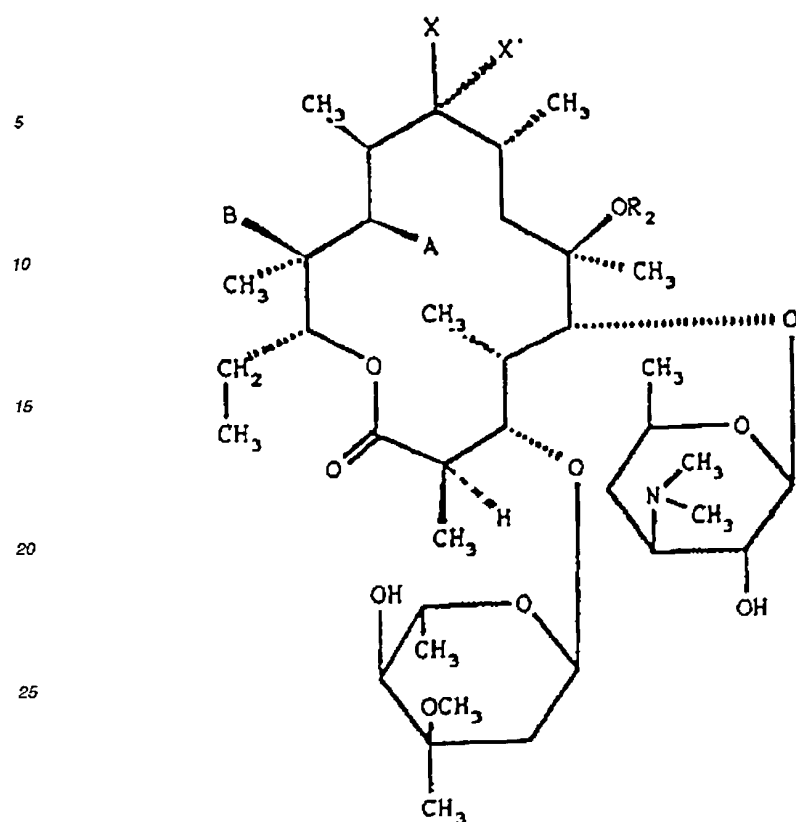
35

40

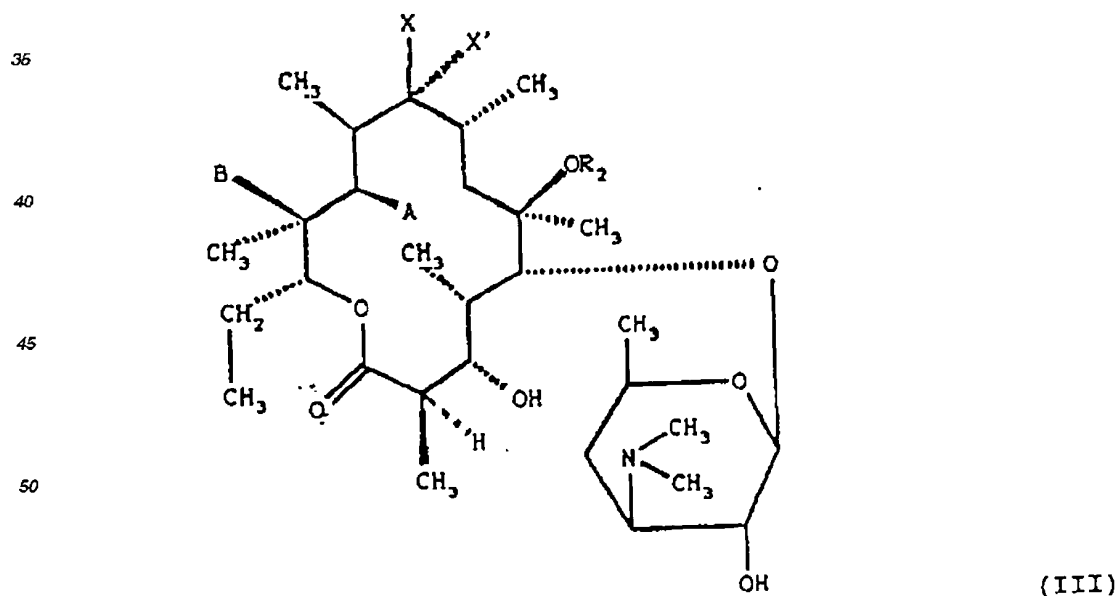
45

50

55

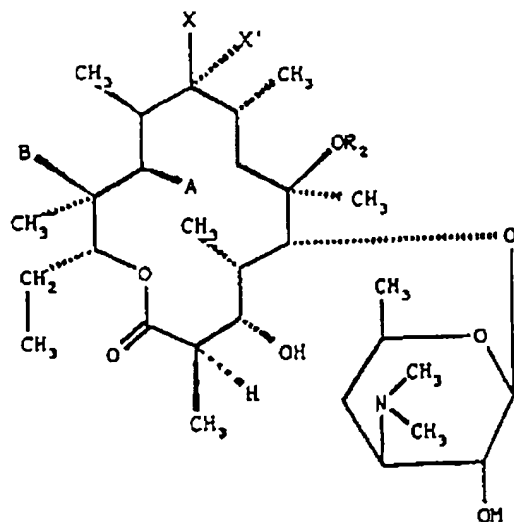


worin X, X', R<sub>2</sub>, B und A wie vorstehend definiert sind, mit einer Säure in einem wäßrigen Medium umgesetzt, um die Verbindung der Formel (III):



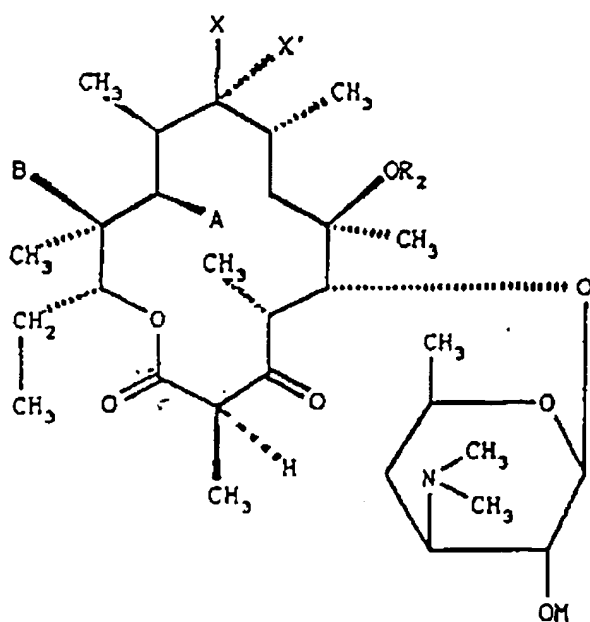
zu erhalten, die man mit einem Blockierungsmittel für die Hydroxylfunktion in 2' umsetzt, um eine Verbindung der Formel (IV):





(IV)

zu erhalten, worin OM eine blockierte Hydroxylgruppe bedeutet, und die anderen Substituenten wie vorstehend definiert sind, wobei man die Verbindung mit einem Oxidationsmittel für die Hydroxylfunktion in 3 umsetzt, um die Verbindung der Formel (V) :



(V)

zu erhalten, die man gegebenenfalls mit einem Reagens, das den R'<sub>3</sub>-Rest einführen kann, umsetzt, wobei R'<sub>3</sub> wie R<sub>3</sub>, ausgenommen Wasserstoff, definiert ist, dann entweder gegebenenfalls mit einem Freisetzungsmittel für die Hydroxylfunktion in 2' umsetzt, um die Verbindung der Formel (I<sub>A</sub>) :



30

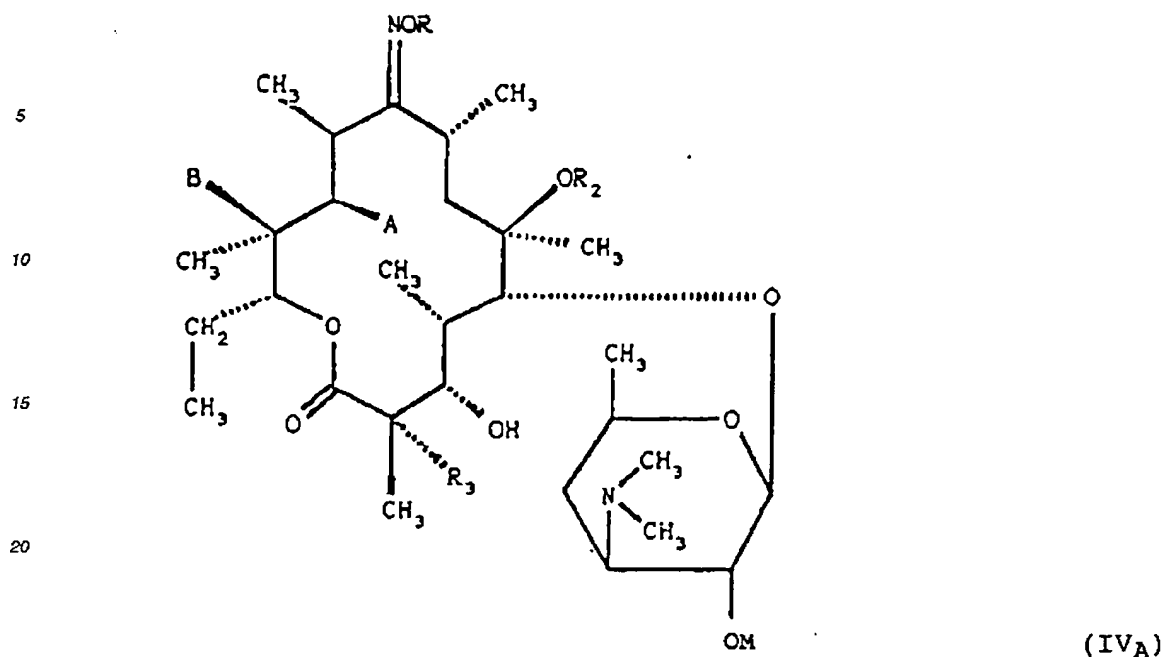
35

40

45

50

55



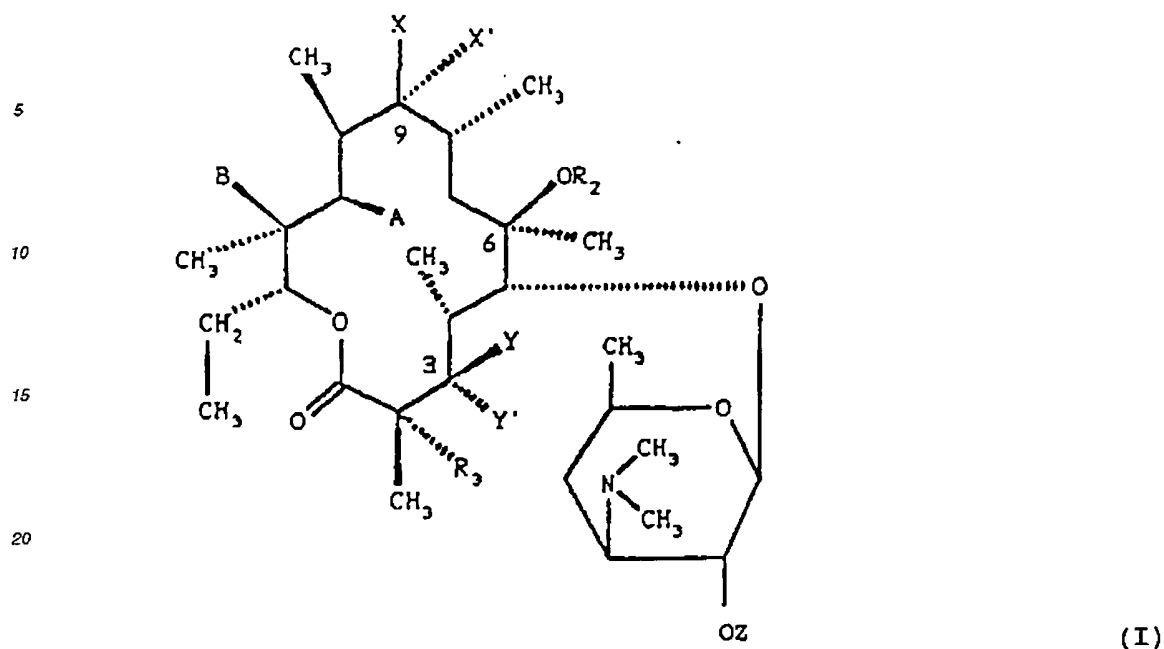
zu erhalten, worin A eine OH-Gruppe bedeutet, wenn keine Unsat tigung in 10(11) vorhanden ist, oder ein Wasserstoffatom bedeutet, wenn eine Unsat tigung in 10(11) vorhanden ist, R, R<sub>2</sub> und Z wie vorstehend definiert sind.

35. Ausführungsform des Verfahrens nach Anspruch 32 zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), worin X und X' eine Gruppierung C=NOR bilden, worin R wie vorstehend definiert ist, dadurch **gekennzeichnet**, daß man eine Verbindung der Formel (I<sub>A</sub>), worin X und X' zusammen eine Ketogruppierung bilden, mit der Verbindung der Formel NH<sub>2</sub>OR umsetzt, um die entsprechende Verbindung der Formel (I), worin X und X' eine Gruppierung C=NOR bilden und Z ein Wasserstoffatom bedeutet, zu erhalten und dann gegebenenfalls verestert oder in ein Salz überführt.

36. Verfahren nach Anspruch 32, dadurch **gekennzeichnet**, daß die als Ausgangsverbindung verwendete Verbindung der Formel (II) keine **Unsättigung** in 10(11) besitzt.

**Patentansprüche für folgenden Vertragsstaat : ES**

1. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) :



worin:

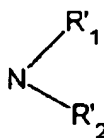
**entweder** X und X' zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Gruppierung C=O oder C=NOR bilden, worin R für

- ein Wasserstoffatom,
- einen mono- oder bicyclischen, gesättigten oder ungesättigten, aromatischen oder nicht-aromatischen, heterocyclischen Rest, umfassend mindestens ein Stickstoffatom und ggf. ein anderes Heteroatom, umfassend bis zu 12 Kettenglieder, gegebenenfalls am Stickstoffatom durch einen Alkylrest mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert,
- einen linearen, verzweigten oder cyclischen Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylrest mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls substituiert durch eine oder mehrere Gruppierungen:

- Hydroxyl,
- Halogen,
- Cyano,
- Nitro,
- Amidinyl,
- Guanidinyl,
- Heterozyklus, wie vorstehend definiert,
- Alkyloxy, Alkenyloxy oder Alkynyloxy mit höchstens 6 Kohlenstoffatomen,
- Alkylthio, Alkenylthio oder Alkynylthio mit höchstens 6 Kohlenstoffatomen, wobei das Schwefelatom gegebenenfalls zu einem Sulfoxid oder Sulfon oxidiert ist,
- Aryl, Aralkyl,
- Aryloxy, Aralkyloxy,
- Arylthio, Aralkylthio, wobei das Schwefelatom gegebenenfalls zu einem Sulfoxid oder Sulfon oxidiert ist,

(jeder der Alkyloxy-, Alkenyloxy-, Alkynyloxy-, Alkylthio-, Alkenylthio- oder Alkynylthio-, Aryl-, Aralkyl-, Aryloxy-, Aralkyloxy-, Arylthio- oder Aralkylthio- ist gegebenenfalls durch ein oder mehrere der folgenden Gruppierungen substituiert: Hydroxy, Alkyloxy, Alkylthio mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenylthio, Alkynylthio mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Amino, Monoalkylamino mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Dialkylamino mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, ein Amidinyl-, Guanidinylrest, ein heterocyclischer Rest, wie vorstehend definiert, Aryl-, Aryloxy-, Arylthio-, Aralkyl-, Aralkyloxy- und Aralkylthio-este, die gegebenenfalls außerdem durch Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Carbamoyl-, Amino-methyl-, Dimethylaminomethyl-, Aminoethyl-, Dimethylaminoethyl-, Carboxyl-, Methyloxycarbonyl-, Ethyloxycarbo-

nylreste substituiert sind)

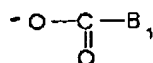


worin:

entweder  $\text{R}'_1$  und  $\text{R}'_2$  gleich oder verschieden sind und für ein Wasserstoffatom, eine linearen, verzweigten oder cyclischen Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylrest mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen, einen Aryl- oder Aralkylrest stehen, wobei jeder der Reste  $\text{R}'_1$  und  $\text{R}'_2$  gegebenenfalls substituiert durch ein oder mehrere Hydroxyl-, Alkyloxy-, Alkenyloxy-, Alkynyloxy-, Alkylthio-, Alkenylthio- oder Alkynylthioester mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Aminorest, Monoalkylaminorest mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Dialkylaminorest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cyanogruppe, freie, veresterte oder in ein Salz überführte Carboxylgruppe, Acylrest oder Carbamoylrest umfassend bis zu 8 Kohlenstoffatome, durch einen Rest  $\text{Si}(\text{alc})_3$  oder  $\text{Si}(\text{Oalc})_3$ , worin alc für einen Alkylrest mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht, einen heterocyclischen Rest, wie vorstehend definiert,

oder  $\text{R}'_1$  und  $\text{R}'_2$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen mono- oder bicyclischen, gesättigten oder ungesättigten, aromatischen oder nicht-aromatischen, heterocyclischen Rest, umfassend gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom und umfassend bis zu 12 Kettenglieder, bilden;

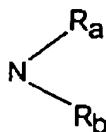
- eine quaternäre Ammoniumgruppe,
- 1,2-Epoxyethyl oder 2,2-Dimethyl-1,2-epoxyethyl oder einen Rest als Ergebnis der Öffnung dieser Gruppierung durch ein nucleophiles Reagens,



worin  $\text{B}_1$  entweder einen Alkyl- oder Alkyloxyrest mit höchstens 6 Kohlenstoffatomen oder einen Aryl-, Aralkyl-, Aryloxy- oder Aralkyloxyrest bedeutet,

- ein freies oder geschütztes Formyl, freies, verestertes oder in ein Salz überführtes Carboxyl, Thiocyanat, Acyl oder Carbamoyl,
- $(\text{CH}_2)_n\text{R}'$ , wobei  $\text{R}'$  den Rest einer Aminosäure bedeutet,

und n eine ganze Zahl zwischen 0 und 6 bedeutet, steht, oder X einen Rest



bedeutet, worin

- $\text{R}_a$  und  $\text{R}_b$ , die gleich oder voneinander verschieden sind, für ein Wasserstoffatom oder einen Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen, umfassend gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome, gegebenenfalls substituiert durch ein oder mehrere funktionelle Gruppierungen oder einen mono- oder bicyclischen, gesättigten oder ungesättigten, aromatischen oder nicht-aromatischen, heterocyclischen Rest, umfassend mindestens ein Stickstoffatom, und gegebenenfalls ein anderes Heteroatom, ausgewählt aus den Atomen Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff, umfassend bis zu 12 Kettenglieder, gegebenenfalls substituiert am Stickstoffatom durch einen Alkylrest, umfassend bis zu 4 Kohlenstoffatome, bedeuten,
- $\text{R}_a$  und  $\text{R}_b$  gegebenenfalls mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen mono- oder bicyclischen, gesättigten oder ungesättigten, aromatischen oder nichtaromatischen, heterocyclischen Rest, umfassend mindestens ein Stickstoffatom und gegebenenfalls ein anderes Heteroatom, ausgewählt aus den Atomen Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff, umfassend bis zu 12 Kettenglieder, bilden können,

- $R_a$  und  $R_b$  mit dem Rest A einen Zyklus 9-N, 11-O, bilden können,

und  $X'$  ein Wasserstoffatom bedeutet,

$Y$  und  $Y'$ , die gleich oder verschieden von  $X$  und  $X'$  sind, wie  $X$  und  $X'$  definiert sind,

$B$  ein Wasserstoffatom oder einen Rest  $OR_4$  bedeutet, wobei  $R_4$  ein Wasserstoffatom bedeutet oder mit A einen Carbonat- oder Carbamatrest bildet,

$A$  mit dem Kohlenstoff, der diesen Rest trägt und dem Kohlenstoff in Position 10 eine Doppelbindung bildet,

oder  $A$  einen Rest  $OR'_4$  bedeutet, wobei  $R'_4$  ein Wasserstoffatom bedeutet oder mit B einen Carbonatrest bildet,

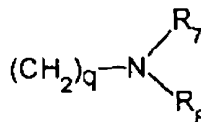
oder  $A$  einen Rest



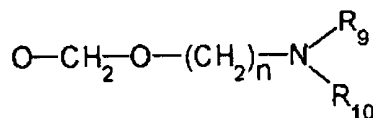
bedeutet, wobei



eine Gruppierung  $C=O$ , die mit B eine Carbamatgruppierung bildet, bedeutet, wobei  $R'_6$  für ein Wasserstoffatom oder einen Alkyl-, Aralkyl- oder Alkyloxyrest mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppierung



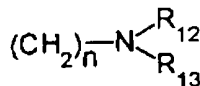
steht, wobei  $R_7$  und  $R_8$ , die gleich oder verschieden sind, ein Wasserstoffatom oder einen Alkyl- oder Aralkylrest, umfassend bis zu 18 Kohlenstoffatome, bedeuten, oder mit dem Stickstoffatom einen, wie vorstehend definierten, Heterozyklus bilden, und  $q$  eine ganze Zahl zwischen 1 und 6 bedeutet, oder  $A$  einen Rest



bedeutet, wobei  $R_9$  und  $R_{10}$  ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest, umfassend bis zu 8 Kohlenstoffatome, bedeuten, oder mit dem Stickstoffatom einen, wie vorstehend definierten Heterozyklus bilden, und  $n$  eine ganze Zahl zwischen 1 und 6 bedeutet,

$R_2$  einen Alkylrest, umfassend bis zu 8 Kohlenstoffatome oder einen Rest  $CONH_2$  oder  $CONHCOR_{11}$  oder  $CONHSO_2R_{11}$  bedeutet, worin  $R_{11}$  einen Kohlenwasserstoffrest, umfassend bis zu 18 Kohlenstoffatome, umfassend gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome, bedeutet,

$R_3$  in Position  $\alpha$  oder  $\beta$  ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest, umfassend bis zu 8 Kohlenstoffatome, oder einen Rest



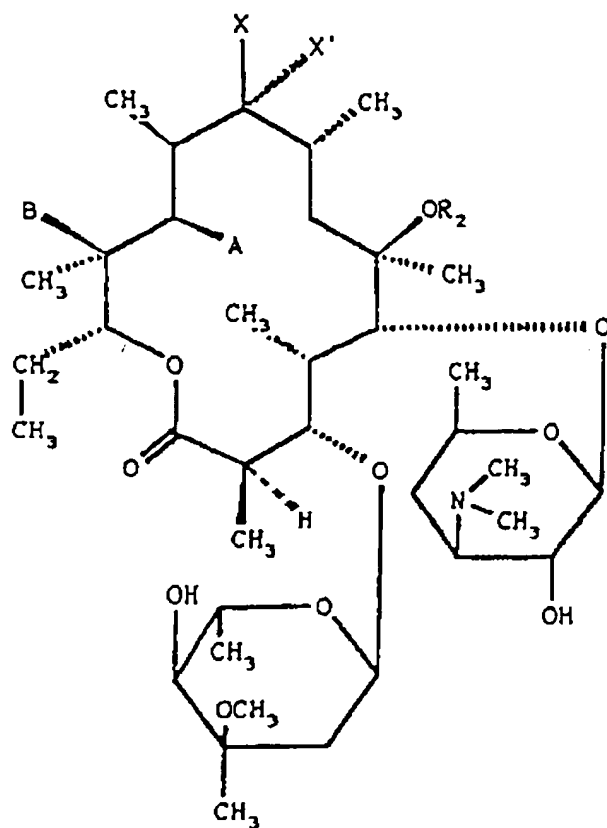
bedeutet, worin  $R_{12}$  und  $R_{13}$  ein Wasserstoffatom, einen Alkylrest, umfassend bis zu 8 Kohlenstoffatome, bedeuten oder mit dem Stickstoffatom einen, wie vorstehend definierten, Heterozyklus bilden,  $n$  eine ganze Zahl zwischen 1 und 6 bedeutet, oder einen Rest



bedeutet, worin  $R_{14}$  und  $R_{15}$ , die gleich oder verschieden sind, ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest, umfas-

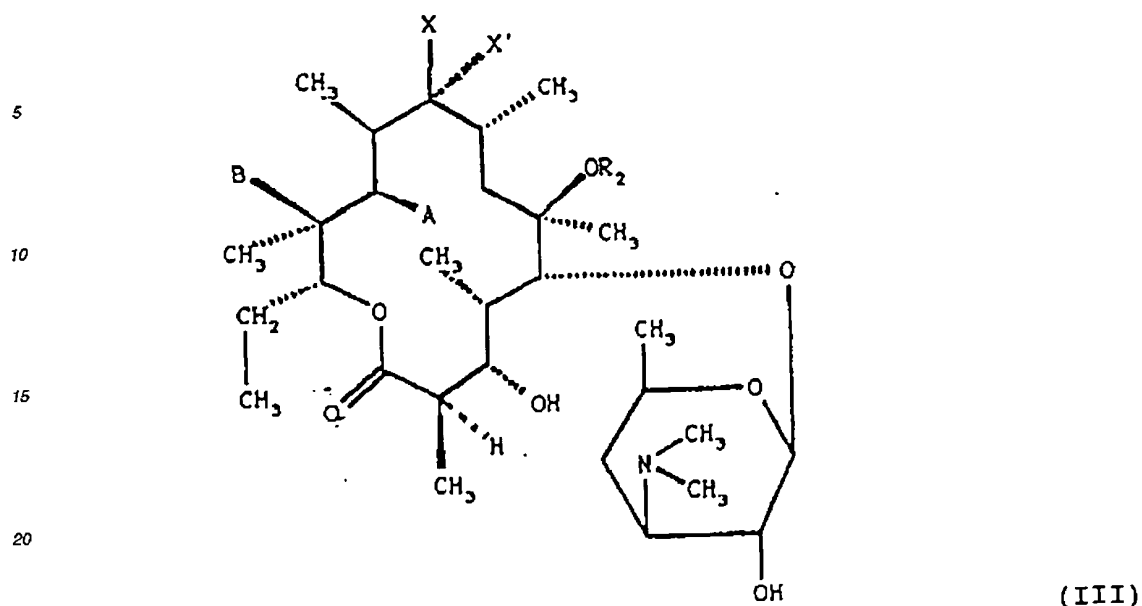
send bis zu 8 Kohlenstoffatome, oder ein Heteroatom oder einen Alkyl- oder Alkyloxyrest, umfassend bis zu 8 Kohlenstoffatome, bedeuten,

Z ein Wasserstoffatom oder den Rest einer Carbonsäure, umfassend bis zu 18 Kohlenstoffatome, bedeutet, wobei die Oxime, die X und X' oder Y und Y' bedeuten können, in der Syn- oder Anti-Konfiguration vorliegen können, sowie der Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel (I), dadurch **gekennzeichnet**, daß man eine Verbindung der Formel (II) :

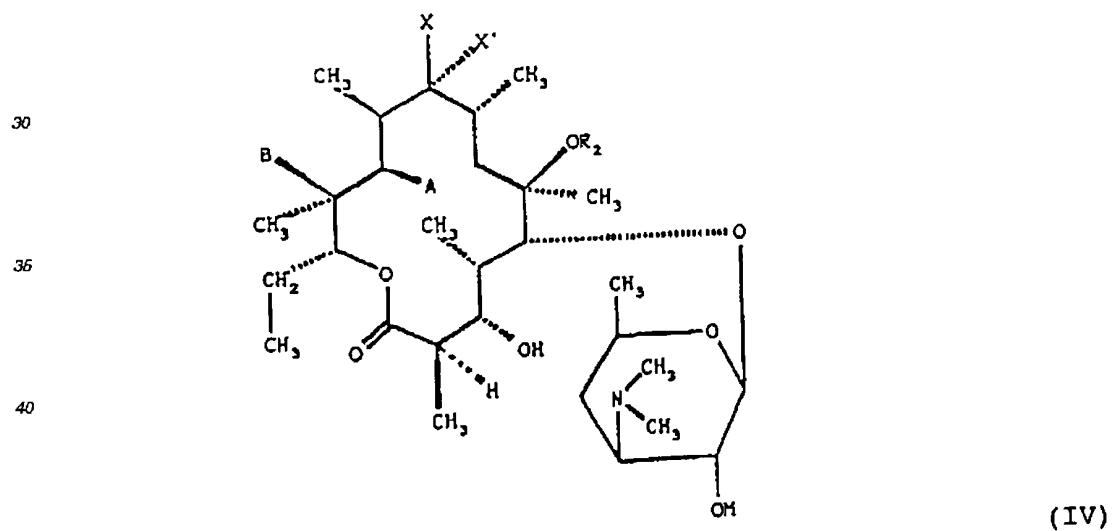


(II)

worin X, X', R<sub>2</sub>, B und A wie vorstehend definiert sind, mit einer Säure in einem wäßrigen Medium umgesetzt, um die Verbindung der Formel (III):

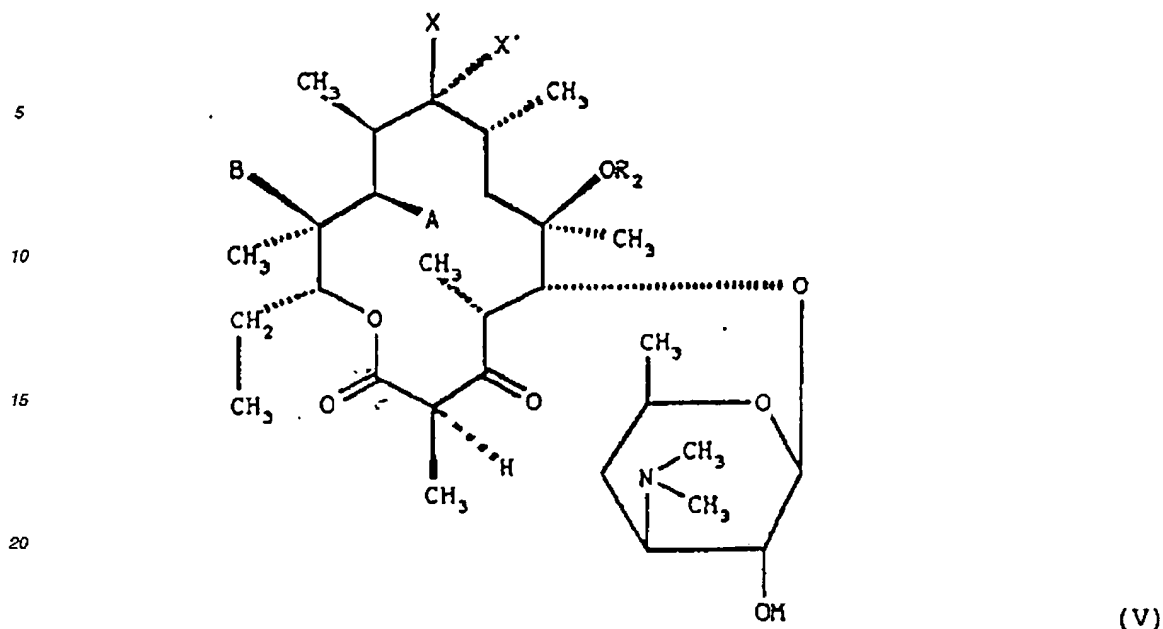


zu erhalten, die man mit einem Blockierungsmittel für die Hydroxylfunktion in 2' umsetzt, um eine Verbindung der Formel (IV):

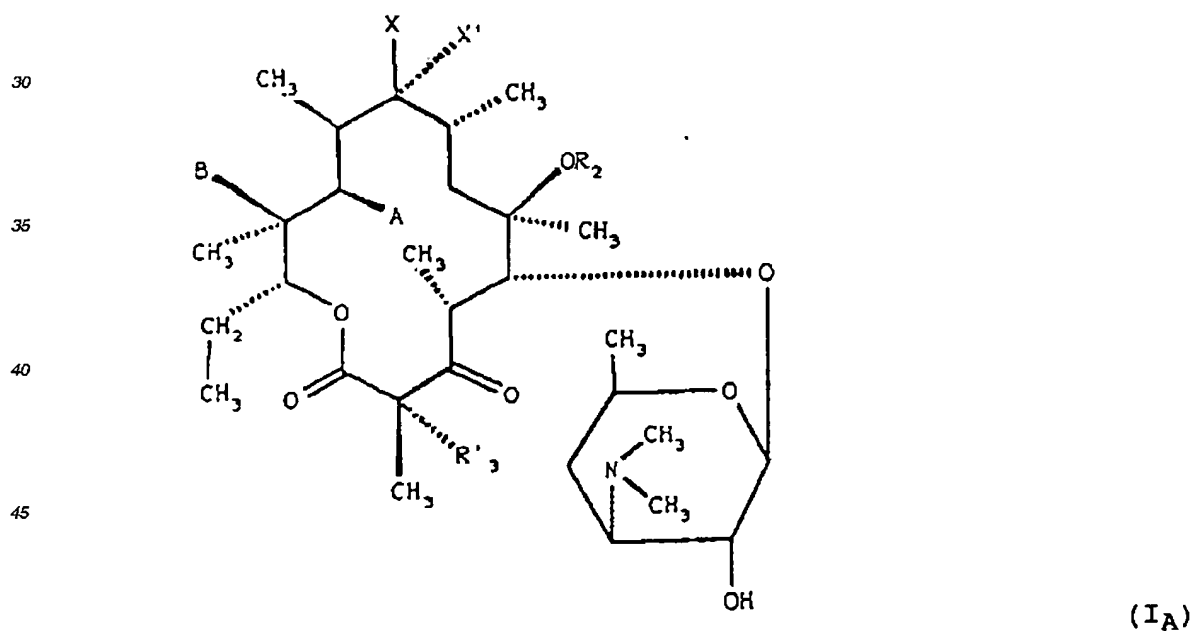


zu erhalten, worin OM eine blockierte Hydroxylgruppe bedeutet, und die anderen Substituenten wie vorstehend definiert sind, wobei man die Verbindung mit einem Oxidationsmittel für die Hydroxylfunktion in 3 umsetzt, um die Verbindung der Formel (V):



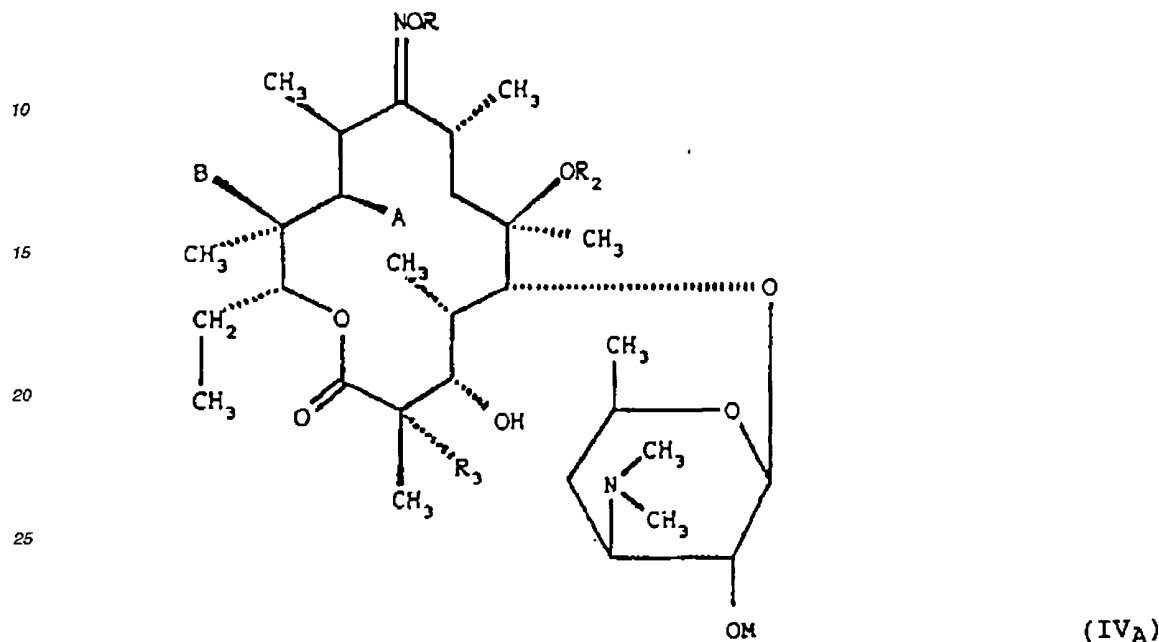


zu erhalten, die man gegebenenfalls mit einem Reagens, das den  $R'_3$ -Rest einführen kann, umsetzt, wobei  $R'_3$  wie  $R_3$ , ausgenommen Wasserstoff, definiert ist, dann entweder gegebenenfalls mit einem Freisetzungsmittel für die Hydroxylfunktion in 2' umsetzt, um die Verbindung der Formel (I<sub>A</sub>) :



zu erhalten, d.h. eine Verbindung der Formel (I), worin Y und Y' zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Ketofunktion bilden, dann gegebenenfalls diese Verbindung der Formel (I<sub>A</sub>) mit einem Oximierungsmittel des Ketons oder des β-Ketoesters umsetzt, um die gewünschte Verbindung der Formel (I) zu erhalten, dann gegebenenfalls die erhaltene Verbindung mit einem Veresterungsmittel für die Hydroxylgruppe in 2' umsetzt, oder zuerst mit einem Oximierungsmittel der Keto- oder β-Ketoesterfunktion umsetzt und anschließend gegebenenfalls mit einem Freisetzungsmittel für die Hydroxylfunktion in 2' umsetzt, um die gewünschte Verbindung der Formel (I) zu erhalten, dann gegebenenfalls die so erhaltene Verbindung der Formel (I) mit einer Säure zur Salzbildung umsetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), worin X und X' zusammen eine Gruppierung  $C=NOR$  bilden, dadurch **gekennzeichnet**, daß man die verwendete Verbindung der Formel (IV<sub>A</sub>), worin X und X' die Gruppierung  $C=N-OR$  bilden, aus dem entsprechenden Keton der Formel (II) durch Wirkung von  $NH_2OR$  in saurem Medium herstellt, um entsprechend dem pH-Wert der Reaktion die entsprechende an 10(11) gesättigte oder ungesättigte Verbindung der Formel (IV<sub>A</sub>) :



zu erhalten, worin A eine OH-Gruppe bedeutet, wenn keine Unsättigung in 10(11) vorhanden ist, oder ein Wasserstoffatom bedeutet, wenn eine Unsättigung in 10(11) vorhanden ist, R, R<sub>2</sub> und Z wie in Anspruch 1 definiert sind.

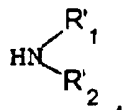
3. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), worin X und X' eine Gruppierung  $C=NOR$  bilden, worin R wie vorstehend definiert ist, dadurch **gekennzeichnet**, daß man eine Verbindung der Formel (I<sub>A</sub>), worin X und X' zusammen eine Ketogruppierung bilden, mit der Verbindung der Formel  $NH_2OR$  umsetzt, um die entsprechende Verbindung der Formel (I), worin X und X' eine Gruppierung  $C=NOR$  bilden und Z ein Wasserstoffatom bedeutet, zu erhalten, und dann gegebenenfalls verestert oder in ein Salz überführt.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch **gekennzeichnet**, daß die als Ausgangsverbindung verwendete Verbindung der Formel (II) keine Unsättigung in 10(11) besitzt.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch **gekennzeichnet**, daß man die Oximierung der Ketofunktion in einer einzigen Stufe mit einem Hydroxylamin  $RONH_2$ , das den gewünschten Substituenten R trägt, durchführt nämlich mit einem Hydroxylamin  $H_2N-O-(CH_2)_n-Hal$ , um eine Verbindung der Formel (I) zu erhalten, worin



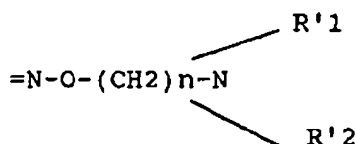
die Gruppierung  $=N-O-(CH_2)_n-Hal$  bedeutet, die man gegebenenfalls mit einem Amin der Formel



worin R'<sub>1</sub> und R'<sub>2</sub> wie vorstehend definiert sind, umsetzt, um eine Verbindung der Formel (I) zu erhalten, worin



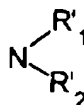
die Gruppierung



bedeutet, die man gegebenenfalls beispielsweise mit einem Alkylierungs-, Acylierungs-, Reduktionsmittel umsetzt, um die gewünschte Verbindung der Formel (I) zu erhalten.

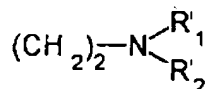
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch **gekennzeichnet**, daß man zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), worin X und X' zusammen eine Gruppierung C=NOR bilden, ein Oximierungsmittel  $\text{NH}_2\text{OR}$  verwendet, worin R wie in Anspruch 1 definiert ist.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch **gekennzeichnet**, daß man ein Oximierungsmittel  $\text{NH}_2\text{OR}$  verwendet, worin R einen Alkylrest, umfassend bis zu 6 Kohlenstoffatome, und substituiert durch einen Rest



bedeutet, wobei  $\text{R}'_1$  und  $\text{R}'_2$  wie in Anspruch 1 definiert sind.

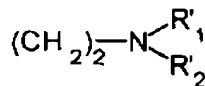
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch **gekennzeichnet**, daß man ein Oximierungsmittel  $\text{NH}_2\text{OR}$  verwendet, worin der Rest R ein Rest



ist, wobei  $\text{R}'_1$  und  $\text{R}'_2$  einen Alkylrest mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten.

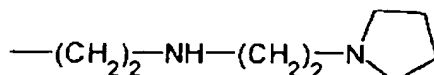
9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch **gekennzeichnet**, daß man ein Oximierungsmittel  $\text{NH}_2\text{OR}$  verwendet, worin R einen Rest  $(\text{CH}_2)_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$  bedeutet.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch **gekennzeichnet**, daß man ein Oximierungsmittel  $\text{NH}_2\text{OR}$  verwendet, worin der Rest R ein Rest



ist, wobei  $\text{R}'_1$  ein Wasserstoffatom bedeutet, und  $\text{R}'_2$  einen Alkylrest, umfassend bis zu 4 Kohlenstoffatome, substituiert durch einen heterocyclischen Rest, umfassend mindestens ein Stickstoffatom, bedeutet.

11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch **gekennzeichnet**, daß man ein Oximierungsmittel  $\text{NH}_2\text{OR}$  verwendet, worin R einen Rest

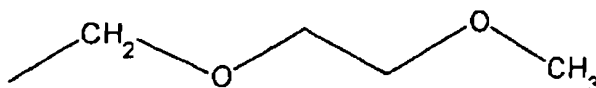


bedeutet.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch **gekennzeichnet**, daß man ein Oximierungsmittel  $\text{NH}_2\text{OR}$  verwendet, worin R einen Alkylrest, umfassend bis zu 6 Kohlenstoffatome, substituiert durch einen Alkyloxyrest, umfassend bis zu 6 Kohlenstoffatome, der gegebenenfalls durch eine Methoxygruppe substituiert ist, bedeutet.

13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch **gekennzeichnet**, daß man ein Oximierungsmittel  $\text{NH}_2\text{OR}$  verwendet, worin R einen Rest

5



bedeutet.

10

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch **gekennzeichnet**, daß man ein Oximierungsmittel  $\text{NH}_2\text{OR}$  verwendet, worin R einen Heterozyklus, umfassend mindestens ein Stickstoffatom, bedeutet.

15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch **gekennzeichnet**, daß man ein Oximierungsmittel  $\text{NH}_2\text{OR}$  verwendet, worin R eine 3-Piperidinygruppe bedeutet.

15

16. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch **gekennzeichnet**, daß man zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I<sub>A</sub>), worin X und X' zusammen eine Ketofunktion bilden, als Ausgangsverbindung eine Verbindung der Formel (II) verwendet, worin X und X' wie vorstehend definiert sind.

20

17. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 bis 14, dadurch **gekennzeichnet**, daß man zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), worin Y und Y' zusammen eine Gruppierung  $\text{C}=\text{NOR}$  bilden, ein Oximierungsmittel  $\text{NH}_2\text{OR}$  verwendet, worin R wie in Anspruch 1 definiert ist.

25

18. Verfahren nach Anspruch 17, dadurch **gekennzeichnet**, daß man ein Oximierungsmittel  $\text{NH}_2\text{OR}$  verwendet, worin R ein Benzylrest ist.

19. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 18, dadurch **gekennzeichnet**, daß man als Ausgangsverbindung eine Verbindung der Formel (II) verwendet, worin R<sub>2</sub> einen Alkylrest, umfassend 1 bis 4 Kohlenstoffatome, bedeutet.

30

20. Verfahren nach Anspruch 19, dadurch **gekennzeichnet**, daß man als Ausgangsverbindung eine Verbindung der Formel (II) verwendet, worin R<sub>2</sub> einen Methylrest bedeutet.

21. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 20, dadurch **gekennzeichnet**, daß man die Verbindungen der Formel (V) entweder gegebenenfalls mit einem Mittel zur Freisetzung der Hydroxylfunktion in 2' umsetzt, um die Verbindung der Formel (I<sub>A</sub>) zu erhalten, worin R'<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom bedeutet, die man gegebenenfalls mit einem Oximierungsmittel der Keto- oder β-Ketoesterfunktion umsetzt, anschließend gegebenenfalls mit einem Mittel zur Verseifung der Hydroxylgruppe in 2' umsetzt, oder zuerst mit einem Oximierungsmittel und dann gegebenenfalls mit einem Mittel zur Freisetzung der Hydroxylfunktion in 2' umsetzt, um eine Verbindung der Formel (I) zu erhalten, worin R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom bedeutet, dann gegebenenfalls die so erhaltene Verbindung der Formel (I) mit einer Säure umsetzt, um daraus ein Salz zu bilden.

35

40

22. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 21, dadurch **gekennzeichnet**, daß man als Ausgangsverbindung eine Verbindung der Formel (II) verwendet, worin A eine OH-Gruppe bedeutet.

45

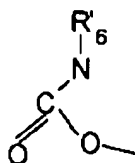
23. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 22, dadurch **gekennzeichnet**, daß man als Ausgangsverbindung eine Verbindung der Formel (II) verwendet, worin B eine OH-Gruppe bedeutet.

24. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 21, dadurch **gekennzeichnet**, daß man als Ausgangsverbindung eine Verbindung der Formel (II) verwendet, worin A und B zusammen eine cyclische 11,12-Carbonatgruppierung bilden.

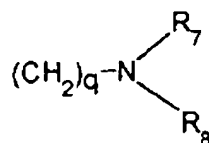
50

25. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 21, dadurch **gekennzeichnet**, daß man als Ausgangsverbindung eine Verbindung der Formel (II) verwendet, worin A und B zusammen einen zweiwertigen Rest

55

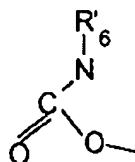


bilden, worin  $R'_6$  ein Wasserstoffatom oder einen Alkyl-, Aralkyl- oder Alkyloxyrest mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppierung:



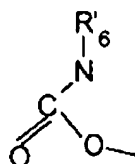
bedeutet, worin  $R_7$  und  $R_8$ , die gleich oder verschieden sind, ein Wasserstoffatom oder einen Alkyl- oder Aralkylrest, umfassend bis zu 18 Kohlenstoffatome, bedeuten oder mit dem Stickstoffatom einen Heterozyklus, wie vorstehend definiert, bilden, und  $q$  eine ganze Zahl zwischen 1 und 6 bedeutet.

26. Verfahren nach Ansprüchen 25, dadurch **gekennzeichnet**, daß man als Ausgangsverbindung eine Verbindung der Formel (II) verwendet, worin A und B zusammen einen zweiwertigen Rest



bilden, worin  $R'_6$  einen Aralkylrest mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen bedeutet.

27. Verfahren nach Anspruch 26, dadurch **gekennzeichnet**, daß man als Ausgangsverbindung eine Verbindung der Formel (II) verwendet, worin A und B zusammen einen zweiwertigen Rest

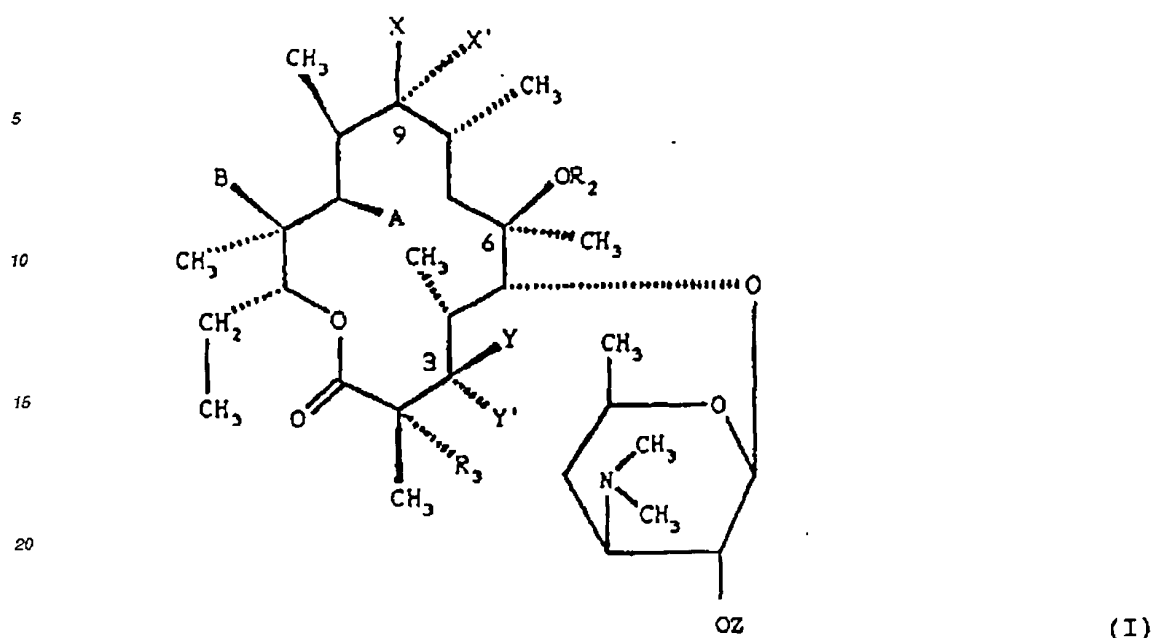


bilden, worin  $R'_6$  einen Rest  $(CH_2)_4C_6H_5$  bedeutet.

28. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 27, dadurch **gekennzeichnet**, daß man die Verbindung der Formel (V) oder (I<sub>A</sub>) mit einem Mittel zur Freisetzung der Hydroxylgruppe in 2' umsetzt, um eine Verbindung der Formel (I) zu erhalten, worin Z ein Wasserstoffatom bedeutet.

#### Patentansprüche für folgenden Vertragsstaat : GR

1. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I):



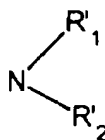
worin:

**entweder** X und X' zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Gruppierung C=O oder C=NOR bilden, worin R für

- ein Wasserstoffatom,
- einen mono- oder bicyclischen, gesättigten oder ungesättigten, aromatischen oder nicht-aromatischen, heterocyclischen Rest, umfassend mindestens ein Stickstoffatom und ggf. ein anderes Heteroatom, umfassend bis zu 12 Kettenglieder, gegebenenfalls am Stickstoffatom durch einen Alkylrest mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert,
- einen linearen, verzweigten oder cyclischen Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylrest mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls substituiert durch eine oder mehrere Gruppierungen:

- Hydroxyl,
- Halogen,
- Cyano,
- Nitro,
- Amidinyl,
- Guanidinyl,
- Heterozyklus, wie vorstehend definiert,
- Alkyloxy, Alkenyloxy oder Alkynyloxy mit höchstens 6 Kohlenstoffatomen,
- Alkylthio, Alkenylthio oder Alkynylthio mit höchstens 6 Kohlenstoffatomen, wobei das Schwefelatom gegebenenfalls zu einem Sulfoxid oder Sulfon oxidiert ist,
- Aryl, Aralkyl,
- Aryloxy, Aralkyloxy,
- Arylthio, Aralkylthio, wobei das Schwefelatom gegebenenfalls zu einem Sulfoxid oder Sulfon oxidiert ist,

(jeder der Alkyloxy-, Alkenyloxy-, Alkynyloxy-, Alkylthio-, Alkenylthio- oder Alkynylthio-, Aryl-, Aralkyl-, Aryloxy-, Aralkyloxy-, Arylthio- oder Aralkylthioreste ist gegebenenfalls durch ein oder mehrere der folgenden Gruppierungen substituiert: Hydroxy, Alkyloxy, Alkylthio mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenylthio, Alkynylthio mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Amino, Monoalkylamino mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Dialkylamino mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, ein Amidinyl-, Guanidinylrest, ein heterocyclischer Rest, wie vorstehend definiert-, Aryl-, Aryloxy-, Arylthio-, Aralkyl-, Aralkyloxy- und Aralkylthioreste, die gegebenenfalls außerdem durch Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Carbamoyl-, Amino-methyl-, Dimethylaminomethyl-, Aminoethyl-, Dimethylaminoethyl-, Carboxyl-, Methyloxycarbonyl-, Ethyloxycarbonylreste substituiert sind)



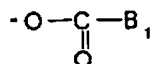
worin:

**entweder  $\text{R}'_1$  und  $\text{R}'_2$  gleich oder verschieden sind und für ein Wasserstoffatom, eine linearen, verzweigten oder cyclischen Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylrest mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen, einen Aryl- oder Aralkylrest stehen, wobei jeder der Reste  $\text{R}'_1$  und  $\text{R}'_2$  gegebenenfalls substituiert durch ein oder mehrere Hydroxyl-, Alkyloxy-, Alkenyloxy-, Alkynyloxy-, Alkylthio-, Alkenylthio- oder Alkynylthioester mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Aminorest, Monoalkylaminorest mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Dialkylaminorest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cyanogruppe, freie, veresterte oder in ein Salz überführte Carboxylgruppe, Acylrest oder Carbamoylrest umfassend bis zu 8 Kohlenstoffatome, durch einen Rest  $\text{si}(\text{alc})_3$  oder  $\text{Si}(\text{Oalc})_3$ , worin alc für einen Alkylrest mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht, einen heterocyclischen Rest, wie vorstehend definiert,**

**oder  $\text{R}'_1$  und  $\text{R}'_2$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen mono- oder bicyclischen, gesättigten oder ungesättigten, aromatischen oder nicht-aromatischen, heterocyclischen Rest, umfassend gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom und umfassend bis zu 12 Kettenglieder, bilden;**

eine quaternäre Ammoniumgruppe,

1,2-Epoxyethyl oder 2,2-Dimethyl-1,2-epoxyethyl oder einen Rest als Ergebnis der Öffnung dieser Gruppierung durch ein nucleophiles Reagens,

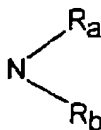


worin  $\text{B}_1$  entweder einen Alkyl- oder Alkyloxyrest mit höchstens 6 Kohlenstoffatomen oder einen Aryl-, Aralkyl-, Aryloxy- oder Aralkyloxyrest bedeutet,

ein freies oder geschütztes Formyl, freies, verestertes oder in ein Salz überführtes Carboxyl, Thiocyanat, Acyl oder Carbamoyl,

$(\text{CH}_2)_n\text{R}'$ , wobei  $\text{R}'$  den Rest einer Aminosäure bedeutet,

und n eine ganze Zahl zwischen 0 und 6 bedeutet, steht, oder X einen Rest



bedeutet, worin

- $\text{R}_a$  und  $\text{R}_b$ , die gleich oder voneinander verschieden sind, für ein Wasserstoffatom oder einen Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen, umfassend gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome, gegebenenfalls substituiert durch ein oder mehrere funktionelle Gruppierungen oder einen mono- oder bicyclischen, gesättigten oder ungesättigten, aromatischen oder nicht-aromatischen, heterocyclischen Rest, umfassend mindestens ein Stickstoffatom, und gegebenenfalls ein anderes Heteroatom, ausgewählt aus den Atomen Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff, umfassend bis zu 12 Kettenglieder, gegebenenfalls substituiert am Stickstoffatom durch einen Alkylrest, umfassend bis zu 4 Kohlenstoffatome, bedeuten,
- $\text{R}_a$  und  $\text{R}_b$  gegebenenfalls mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen mono- oder bicyclischen, gesättigten oder ungesättigten, aromatischen oder nichtaromatischen, heterocyclischen Rest, umfassend mindestens ein Stickstoffatom und gegebenenfalls ein anderes Heteroatom, ausgewählt aus den Atomen Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff, umfassend bis zu 12 Kettenglieder, bilden können,
- $\text{R}_a$  und  $\text{R}_b$  mit dem Rest A einen Zyklus 9-N, 11-O, bilden können,

und X' ein Wasserstoffatom bedeutet,

Y und Y', die gleich oder verschieden von X und X' sind, wie X und X' definiert sind,

B ein Wasserstoffatom oder einen Rest OR<sub>4</sub> bedeutet, wobei R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom bedeutet oder mit A einen Car. bonat- oder Carbamatrest bildet,

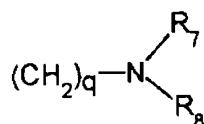
A mit dem Kohlenstoff, der diesen Rest trägt und dem Kohlenstoff in Position 10 eine Doppelbindung bildet, oder A einen Rest OR'<sub>4</sub> bedeutet, wobei R'<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom bedeutet oder mit B einen Carbonatrest bildet, oder A einen Rest



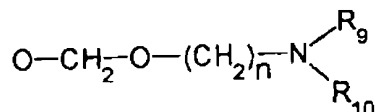
bedeutet, wobei



eine Gruppierung C=O, die mit B eine Carbamatgruppierung bildet, bedeutet, wobei R'<sub>6</sub> für ein Wasserstoffatom oder einen Alkyl-, Aralkyl- oder Alkyloxyrest mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppierung



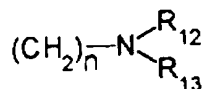
steht, wobei R<sub>7</sub> und R<sub>8</sub>, die gleich oder verschieden sind, ein Wasserstoffatom oder einen Alkyl- oder Aralkylrest, umfassend bis zu 18 Kohlenstoffatome, bedeuten, oder mit dem Stickstoffatom einen, wie vorstehend definierten, Heterozyklus bilden, und q eine ganze Zahl zwischen 1 und 6 bedeutet, oder A einen Rest



bedeutet, wobei R<sub>9</sub> und R<sub>10</sub> ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest, umfassend bis zu 8 Kohlenstoffatome, bedeuten, oder mit dem Stickstoffatom einen, wie vorstehend definierten Heterozyklus bilden, und n eine ganze Zahl zwischen 1 und 6 bedeutet,

R<sub>2</sub> einen Alkylrest, umfassend bis zu 8 Kohlenstoffatome oder einen Rest CONH<sub>2</sub> oder CONHCOR<sub>11</sub> oder CONHSO<sub>2</sub>R<sub>11</sub> bedeutet, worin R<sub>11</sub> einen Kohlenwasserstoffrest, umfassend bis zu 18 Kohlenstoffatome, umfassend gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome, bedeutet,

R<sub>3</sub> in Position α oder β ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest, umfassend bis zu 8 Kohlenstoffatome, oder einen Rest



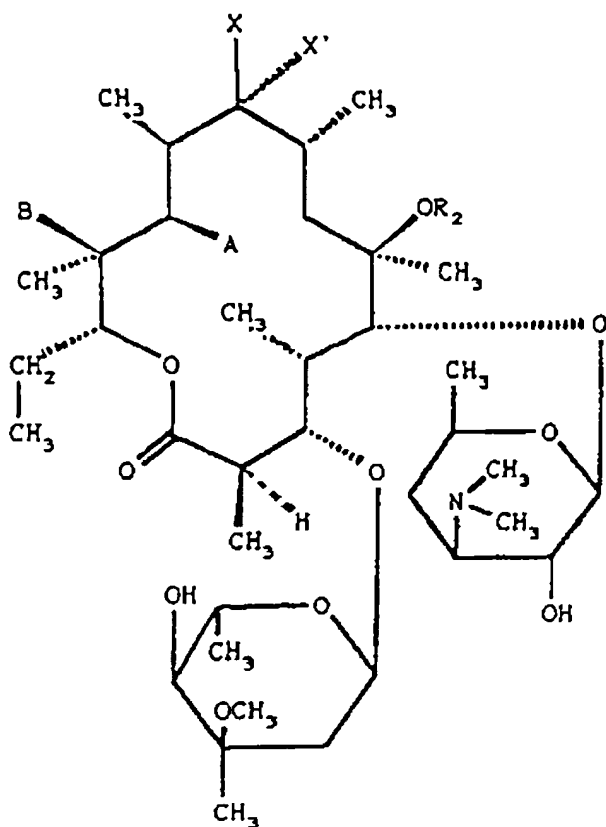
bedeutet, worin R<sub>12</sub> und R<sub>13</sub> ein Wasserstoffatom, einen Alkylrest, umfassend bis zu 8 Kohlenstoffatome, bedeuten oder mit dem Stickstoffatom einen, wie vorstehend definierten, Heterozyklus bilden, n eine ganze Zahl zwischen 1 und 6 bedeutet, oder einen Rest



bedeutet, worin R<sub>14</sub> und R<sub>15</sub>, die gleich oder verschieden sind, ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest, umfassend bis zu 8 Kohlenstoffatome, oder ein Heteroatom oder einen Alkyl- oder Alkyloxyrest, umfassend bis zu 8 Kohlenstoffatome, bedeuten,

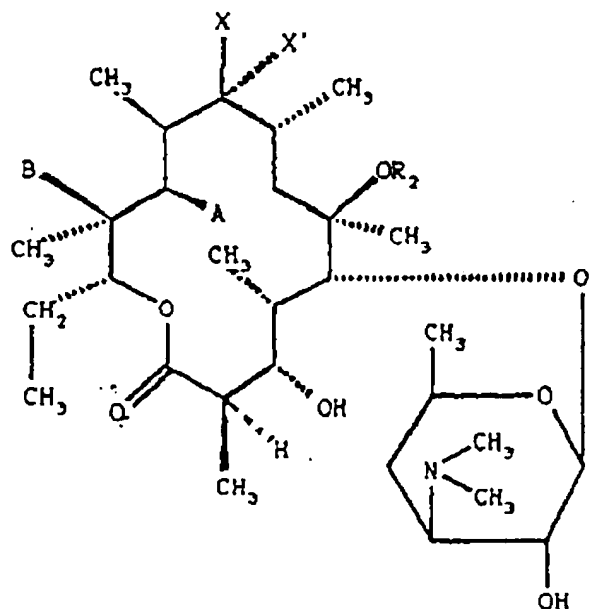


Z ein Wasserstoffatom oder den Rest einer Carbonsäure, umfassend bis zu 18 Kohlenstoffatome, bedeutet, wobei die Oxime, die X und X' oder Y und Y' bedeuten können, in der Syn- oder Anti-Konfiguration vorliegen können, sowie der Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel (I), dadurch **gekennzeichnet**, daß man eine Verbindung der Formel (II):



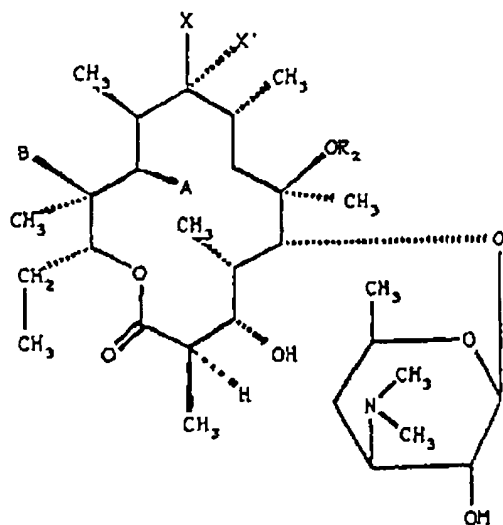
(II)

worin X, X', R<sub>2</sub>, B und A wie vorstehend definiert sind, mit einer Säure in einem wäßrigen Medium umsetzt, um die Verbindung der Formel (III):

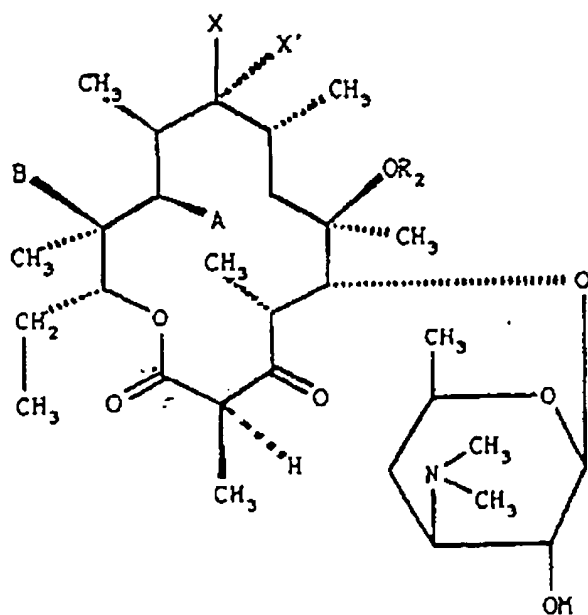


(III)

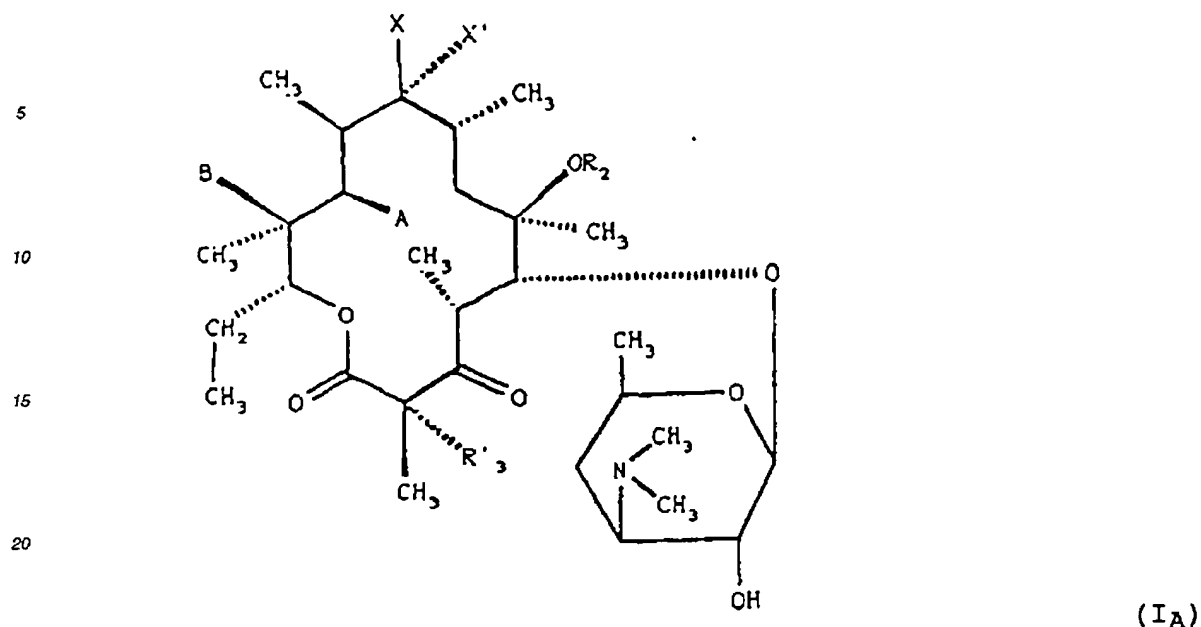
zu erhalten, die man mit einem Blockierungsmittel für die Hydroxylfunktion in 2' umsetzt, um eine Verbindung der Formel (IV) :



zu erhalten, worin OM eine blockierte Hydroxylgruppe bedeutet, und die anderen Substituenten wie vorstehend definiert sind, wobei man die Verbindung mit einem Oxidationsmittel für die Hydroxylfunktion in 3 umsetzt, um die Verbindung der Formel (V):

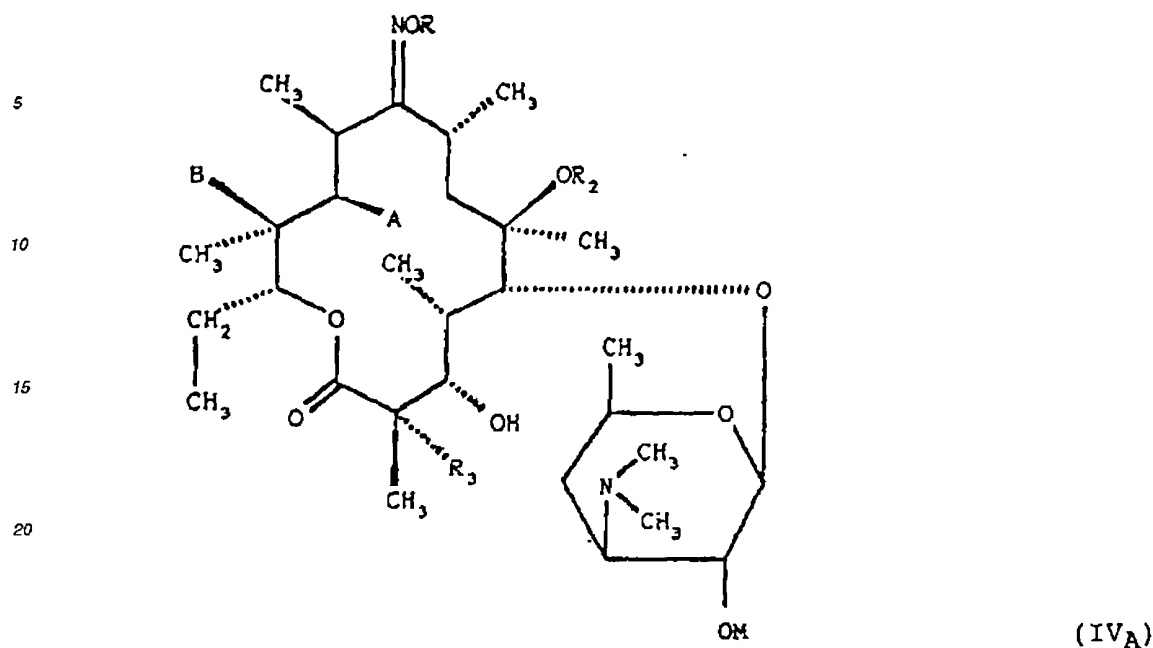


zu erhalten, die man gegebenenfalls mit einem Reagens, das den R'<sub>3</sub>-Rest einführen kann, umsetzt, wobei R'<sub>3</sub> wie R<sub>3</sub>, ausgenommen Wasserstoff, definiert ist, dann entweder gegebenenfalls mit einem Freisetzungsmittel für die Hydroxylfunktion in 2' umsetzt, um die Verbindung der Formel (I<sub>A</sub>):



25 zu erhalten, d.h. eine Verbindung der Formel (I), worin Y und Y' zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Ketofunktion bilden, dann gegebenenfalls diese Verbindung der Formel (I<sub>A</sub>) mit einem Oximierungsmittel des Ketons oder des  $\beta$ -Ketoesters umsetzt, um die gewünschte Verbindung der Formel (I) zu erhalten, dann gegebenenfalls die erhaltene Verbindung mit einem Veresterungsmittel für die Hydroxylgruppe in 2' umsetzt, oder zuerst mit einem Oximierungsmittel der Keto- oder  $\beta$ -Ketoesterfunktion umsetzt und anschließend gegebenenfalls mit einem Freisetzungsmittel für die Hydroxylfunktion in 2' umsetzt, um die gewünschte Verbindung der Formel (I) zu erhalten, dann gegebenenfalls die so erhaltene Verbindung der Formel (I) mit einer Säure zur Salzbildung umsetzt.

- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
2. Verfahren nach Anspruch 1, zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), worin X und X' zusammen eine Gruppierung  $C=NOR$  bilden, dadurch **gekennzeichnet**, daß man die verwendete Verbindung der Formel 1 (IV<sub>A</sub>), worin X und X' die Gruppierung  $C=N-OR$  bilden, aus dem entsprechenden Keton der Formel (II) durch Wirkung von  $NH_2OR$  in saurem Medium herstellt, um entsprechend dem pH-Wert der Reaktion die entsprechende an 10(11) gesättigte oder ungesättigte Verbindung der Formel (IV<sub>A</sub>):

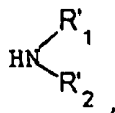


zu erhalten, worin A eine OH-Gruppe bedeutet, wenn keine Unsättigung in 10(11) vorhanden ist, oder ein Wasserstoffatom bedeutet, wenn eine Unsättigung in 10(11) vorhanden ist, R, R<sub>2</sub> und Z wie in Anspruch 1 definiert sind.

3. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), worin X und X' eine Gruppierung C=NOR bilden, worin R wie vorstehend definiert ist, dadurch **gekennzeichnet**, daß man eine Verbindung der Formel (I<sub>A</sub>), worin X und X' zusammen eine Ketogruppierung bilden, mit der Verbindung der Formel NH<sub>2</sub>OR umsetzt, um die entsprechende Verbindung der Formel (I), worin X und X' eine Gruppierung C=NOR bilden und Z ein Wasserstoffatom bedeutet, zu erhalten, und dann gegebenenfalls verestert oder in ein Salz überführt.
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch **gekennzeichnet**, daß die als Ausgangsverbindung verwendete Verbindung der Formel (II) keine Unsättigung in 10(11) besitzt.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch **gekennzeichnet**, daß man die Oximierung der Ketofunktion in einer einzigen Stufe mit einem Hydroxylamin R'ONH<sub>2</sub>, das den gewünschten Substituenten R trägt, durchführt nämlich mit einem Hydroxylamin H<sub>2</sub>N-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Hal, um eine Verbindung der Formel (I) zu erhalten, worin



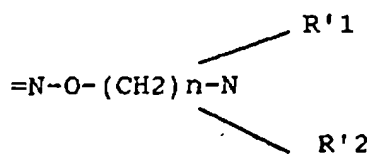
die Gruppierung =N-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Hal bedeutet, die man gegebenenfalls mit einem Amin der Formel



worin R'<sub>1</sub> und R'<sub>2</sub> wie vorstehend definiert sind, umsetzt, um eine Verbindung der Formel (I) zu erhalten, worin



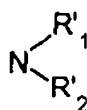
die Gruppierung



bedeutet, die man gegebenenfalls beispielsweise mit einem Alkylierungs-, Acylierungs-, Reduktionsmittel umsetzt, um die gewünschte Verbindung der Formel (I) zu erhalten.

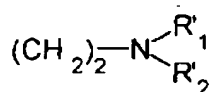
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch **gekennzeichnet**, daß man zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), worin X und X' zusammen eine Gruppierung C=NOR bilden, ein Oximierungsmittel  $\text{NH}_2\text{OR}$  verwendet, worin R wie in Anspruch 1 definiert ist.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch **gekennzeichnet**, daß man ein Oximierungsmittel  $\text{NH}_2\text{OR}$  verwendet, worin R einen Alkylrest, umfassend bis zu 6 Kohlenstoffatome, und substituiert durch einen Rest



bedeutet, wobei  $\text{R}'_1$  und  $\text{R}'_2$  wie in Anspruch 1 definiert sind.

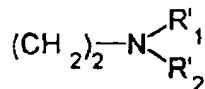
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch **gekennzeichnet**, daß man ein Oximierungsmittel  $\text{NH}_2\text{OR}$  verwendet, worin der Rest R ein Rest



ist, wobei  $\text{R}'_1$  und  $\text{R}'_2$  einen Alkylrest mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten.

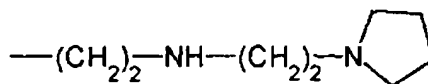
9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch **gekennzeichnet**, daß man ein Oximierungsmittel  $\text{NH}_2\text{OR}$  verwendet, worin R einen Rest  $(\text{CH}_2)_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$  bedeutet.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch **gekennzeichnet**, daß man ein Oximierungsmittel  $\text{NH}_2\text{OR}$  verwendet, worin der Rest R ein Rest



ist, wobei  $\text{R}'_1$  ein Wasserstoffatom bedeutet, und  $\text{R}'_2$  einen Alkylrest, umfassend bis zu 4 Kohlenstoffatome, substituiert durch einen heterocyclischen Rest, umfassend mindestens ein Stickstoffatom, bedeutet.

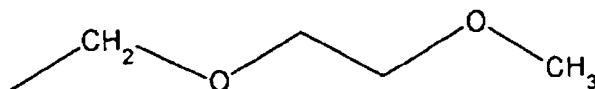
11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch **gekennzeichnet**, daß man ein Oximierungsmittel  $\text{NH}_2\text{OR}$  verwendet, worin R einen Rest



bedeutet.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch **gekennzeichnet**, daß man ein Oximierungsmittel  $\text{NH}_2\text{OR}$  verwendet, worin R einen Alkylrest, umfassend bis zu 6 Kohlenstoffatome, substituiert durch einen Alkyloxyrest, umfassend bis zu 6 Kohlenstoffatome, der gegebenenfalls durch eine Methoxygruppe substituiert ist, bedeutet.

13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch **gekennzeichnet**, daß man ein Oximierungsmittel  $\text{NH}_2\text{OR}$  verwendet, worin R einen Rest



bedeutet.

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch **gekennzeichnet**, daß man ein Oximierungsmittel  $\text{NH}_2\text{OR}$  verwendet, worin R einen Heterozyklus, umfassend mindestens ein Stickstoffatom, bedeutet.

15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch **gekennzeichnet**, daß man ein Oximierungsmittel  $\text{NH}_2\text{OR}$  verwendet, worin R eine 3-Piperidinygruppe bedeutet.

16. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch **gekennzeichnet**, daß man zur Herstellung einer Verbindung der Formel (IA), worin X und X' zusammen eine Ketofunktion bilden, als Ausgangsverbindung eine Verbindung der Formel (II) verwendet, worin X und X' wie vorstehend definiert sind.

17. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 bis 14, dadurch **gekennzeichnet**, daß man zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), worin Y und Y' zusammen eine Gruppierung  $\text{C}=\text{NOR}$  bilden, ein Oximierungsmittel  $\text{NH}_2\text{OR}$  verwendet, worin R wie in Anspruch 1 definiert ist.

18. Verfahren nach Anspruch 17, dadurch **gekennzeichnet**, daß man ein Oximierungsmittel  $\text{NH}_2\text{OR}$  verwendet, worin R ein Benzylrest ist.

19. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 18, dadurch **gekennzeichnet**, daß man als Ausgangsverbindung eine Verbindung der Formel (II) verwendet, worin  $\text{R}_2$  einen Alkylrest, umfassend 1 bis 4 Kohlenstoffatome, bedeutet.

20. Verfahren nach Anspruch 19, dadurch **gekennzeichnet**, daß man als Ausgangsverbindung eine Verbindung der Formel (II) verwendet, worin  $\text{R}_2$  einen Methylrest bedeutet.

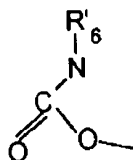
21. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 20, dadurch **gekennzeichnet**, daß man die Verbindungen der Formel (V) entweder gegebenenfalls mit einem Mittel zur Freisetzung der Hydroxylfunktion in 2' umsetzt, um die Verbindung der Formel (IA) zu erhalten, worin  $\text{R}'_3$  ein Wasserstoffatom bedeutet, die man gegebenenfalls mit einem Oximierungsmittel der Keto- oder  $\beta$ -Ketoesterfunktion umsetzt, anschließend gegebenenfalls mit einem Mittel zur Verseifung der Hydroxylgruppe in 2' umsetzt, oder zuerst mit einem Oximierungsmittel und dann gegebenenfalls mit einem Mittel zur Freisetzung der Hydroxylfunktion in 2' umsetzt, um eine Verbindung der Formel (I) zu erhalten, worin  $\text{R}_3$  ein Wasserstoffatom bedeutet, dann gegebenenfalls die so erhaltene Verbindung der Formel (I) mit einer Säure umsetzt, um daraus ein Salz zu bilden.

22. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 21, dadurch **gekennzeichnet**, daß man als Ausgangsverbindung eine Verbindung der Formel (II) verwendet, worin A eine OH-Gruppe bedeutet.

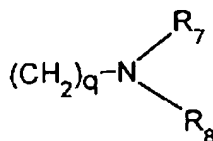
23. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 22, dadurch **gekennzeichnet**, daß man als Ausgangsverbindung eine Verbindung der Formel (II) verwendet, worin B eine OH-Gruppe bedeutet.

24. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 21, dadurch **gekennzeichnet**, daß man als Ausgangsverbindung eine Verbindung der Formel (II) verwendet, worin A und B zusammen eine cyclische 11,12-Carbonatgruppierung bilden.

25. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 21, dadurch **gekennzeichnet**, daß man als Ausgangsverbindung eine Verbindung der Formel (II) verwendet, worin A und B zusammen einen zweiwertigen Rest

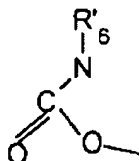


bilden, worin  $R'_6$  ein Wasserstoffatom oder einen Alkyl-, Aralkyl- oder Alkyloxyrest mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppierung:



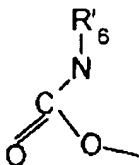
bedeutet, worin  $R_7$  und  $R_8$ , die gleich oder verschieden sind, ein Wasserstoffatom oder einen Alkyl- oder Aralkylrest, umfassend bis zu 18 Kohlenstoffatome, bedeuten oder mit dem Stickstoffatom einen Heterozyklus, wie vorstehend definiert, bilden, und q eine ganze Zahl zwischen 1 und 6 bedeutet.

26. Verfahren nach Ansprüche 25, dadurch **gekennzeichnet**, daß man als Ausgangsverbindung eine Verbindung der Formel (II) verwendet, worin A und B zusammen einen zweiwertigen Rest



bilden, worin  $R'_6$  einen Aralkylrest mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen bedeutet.

27. Verfahren nach Anspruch 26, dadurch **gekennzeichnet**, daß man als Ausgangsverbindung eine Verbindung der Formel (II) verwendet, worin A und B zusammen einen zweiwertigen Rest



bilden, worin  $R'_6$  einen Rest  $(CH_2)_4C_6H_5$  bedeutet.

28. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 27, dadurch **gekennzeichnet**, daß man die Verbindung der Formel (V) oder (I<sub>A</sub>) mit einem Mittel zur Freisetzung der Hydroxylgruppe in 2' umsetzt, um eine Verbindung der Formel (I) zu erhalten, worin Z ein Wasserstoffatom bedeutet.

29. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch **gekennzeichnet**, daß man die Verbindung der Formel (II) und die verwendeten Reagentien so auswählt, daß man 3-Des-[(2,6-didesoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-α-L-ribohexopyranosyl)oxy]-6-O-methyl-3-oxoerythromycin-9-[O-[2-(dimethylamino)ethyl]-oxim] herstellt.

30. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch **gekennzeichnet** daß man die Verbindung der Formel (II) und die verwendeten Reagentien so auswählt, daß man 11,12-Didexoxy-3-des-[(2,6-didesoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-α-L-ribohexopyranosyl)oxy]-6-O-methyl-3-oxo-12,11-[oxycarbonyl-[(4-phenylbutyl)imino]]erythromycin herstellt.

31. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch **gekennzeichnet** daß man die Verbindung der Formel (II) und die verwendeten Reagentien so auswählt, daß man die folgenden Verbindungen der Formel (I):

- 3-Des-[(2,6-didesoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-α-L-ribohexopyranosyl)oxy]-6-O-methyl-3-oxoerythromycin-9-[O-[(2-methoxyethoxy)methyl]oxim],
- 3-Des-[(2,6-didesoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-α-L-ribohexopyranosyl)oxy]-6-O-methyl-3-oxoerythromycin,
- cyclisches 3-Des-[(2,6-didesoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-α-L-ribohexopyranosyl)oxy]-6-O-methyl-3-oxoerythromycin-11,12-carbonat herstellt.

32. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch **gekennzeichnet** daß man die Verbindung der Formel (II) und die verwendeten Reagentien so auswählt, daß man die folgenden Verbindungen der Formel (I):

- 3-Des-[(2,6-didesoxy-3-C-methyl-3-O-methyl- $\alpha$ -L-ribohexopyranosyl)oxy]-6-O-methyl-3-oxoerythromycin-(E)-9-O-[2-[(1-pyrrolidinylethyl)amino]ethyl]oxim,
- 3-Des-[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl- $\alpha$ -L-ribohexopyranosyl)oxy]-6-O-methyl-3-oxoerythromycin-(E)-9-O-(3-piperidinyl)oxim,
- 3-Des-[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl- $\alpha$ -L-ribohexopyranosyl)oxy]-11-desoxy-10,11-didehydro-6-O-methyl-3-oxoerythromycin-(E)-9-O-[2-(dimethylamino)ethyl]oxim

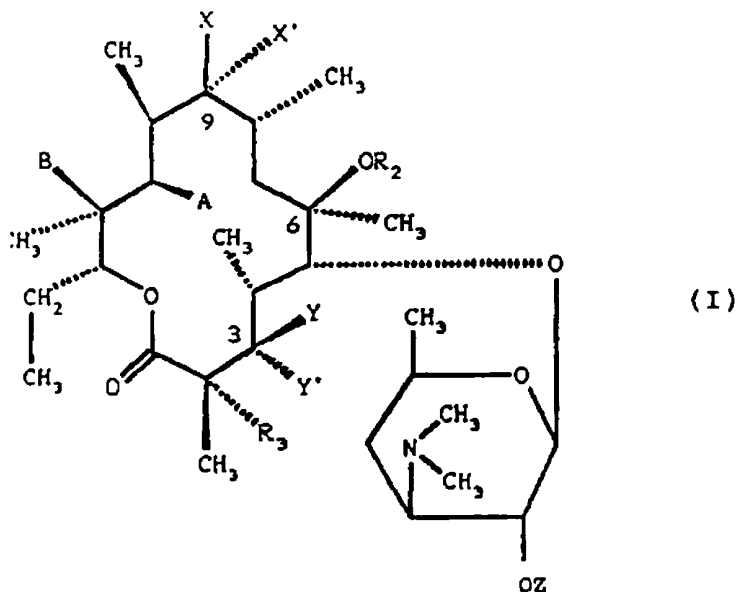
herstellt.

33. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Präparate, dadurch **gekennzeichnet**, daß man als Wirkstoff mindestens eines der Derivate der Formel (I) nach Anspruch 1 oder mindestens eines ihrer Additionssalze mit pharmazeutisch verträglichen Säuren in einer für diese Verwendung geeigneten Form einsetzt.
34. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Präparate, dadurch **gekennzeichnet**, daß man als Wirkstoff mindestens eines der Derivate der Formel (I) nach einem der Ansprüche 2 bis 28 oder mindestens eines ihrer Additionssalze mit pharmazeutisch verträglichen Säuren in einer für diese Verwendung geeigneten Form einsetzt.
35. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Präparate, dadurch **gekennzeichnet**, daß man als Wirkstoff mindestens eines der Derivate der Formel (I) nach einem der Ansprüche 29 bis 32 oder mindestens eines ihrer Additionssalze mit pharmazeutisch verträglichen Säuren in einer für diese Verwendung geeigneten Form einsetzt.
36. Verbindungen der Formeln (IV) und (V) nach Anspruch 1 als neue industrielle Produkte.

## Claims

Claims for the following Contracting States : AT, BE, CH, DE, DK, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

1. The compounds of formula (I):



in which,

**either** X and X' form with the carbon atom to which they are linked a C=O or C=NOR group, in which R represents:

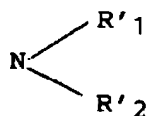
- a hydrogen atom,
- a heterocyclic radical containing at least one nitrogen atom and optionally another heteroatom, mono or bicyclic, saturated or unsaturated, aromatic or non-aromatic containing up to 12 links, optionally substituted on the ni-



trogen atom by an alkyl radical containing up to 4 carbon atoms,

- a linear, branched or cyclic alkyl, alkenyl or alkynyl radical containing up to 18 carbon atoms optionally substituted by one or more groups:

- hydroxyl,
- halogen,
- cyano,
- nitro,
- amidinyl,
- guanidinyl,
- heterocyclic, as defined previously,
- alkyloxy, alkenyloxy or alkynyloxy having at most 6 carbon atoms,
- alkylthio, alkenylthio or alkynylthio having at most 6 carbon atoms, the sulphur atom being optionally oxidized into sulfoxide or sulphone,
- aryl, aralkyl, aryloxy, aralkyloxy,
- arylthio, aralkylthio, the sulphur atom being optionally oxidized into sulfoxide or sulphone, (each of these alkyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, alkylthio, alkenylthio or alkynylthio, aryl, aralkyl, aryloxy, aralkyloxy, arylthio or aralkylthio radicals being optionally substituted by one or more of the following groups: hydroxy, alkyloxy, alkylthio having 1 to 6 carbon atoms, alkenylthio, alkynylthio having up to 6 carbon atoms, amino, monoalkylamino having up to 6 carbon atoms, dialkylamino having up to 12 carbon atoms, an amidinyl, guanidinyl radical, a heterocyclic radical as defined previously, aryl, aryloxy, arylthio, aralkyl, aralkyloxy and aralkylthio radicals also being optionally substituted by the following radicals: methyl, ethyl, propyl, carbamoyl, aminomethyl, dimethylaminomethyl, aminoethyl, dimethylaminoethyl, carboxyl, methyloxycarbonyl, ethyloxycarbonyl)

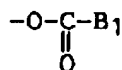


in which:

either  $\text{R}'_1$  and  $\text{R}'_2$ , identical or different, represent a hydrogen atom, a linear, branched or cyclic alkyl, alkenyl or alkynyl radical, containing up to 18 carbon atoms, an aryl or aralkyl radical, each of these  $\text{R}'_1$  and  $\text{R}'_2$  radicals being optionally substituted by one or more of the following radicals: hydroxy, alkyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, alkylthio, alkenylthio or alkynylthio containing up to 8 carbon atoms, amino, monoalkylamino containing up to 4 carbon atoms, dialkylamino containing up to 8 carbon atoms, cyano, free, esterified or salified carboxyl, acyl or carbamoyl, containing up to 8 carbon atoms, by an  $\text{Si}(\text{alk})_3$  or  $\text{Si}(\text{Oalk})_3$  radical in which alk represents an alkyl radical containing up to 4 carbon atoms, by a heterocyclic radical as defined previously,

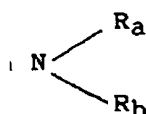
or  $\text{R}'_1$  and  $\text{R}'_2$  form with the nitrogen atom to which they are linked a mono or bicyclic heterocycle radical optionally containing another heteroatom, saturated or unsaturated, aromatic or non-aromatic, containing up to 12 links;

- a quaternary ammonium group,
- 1, 2-epoxyethyl or 2,2-dimethyl-1,2-epoxyethyl or a radical resulting from the opening of this group by a nucleophile reagent,



in which  $\text{B}_1$  represents either an alkyl or alkyloxy radical having at most 6 carbon atoms, or an aryl, aralkyl, aryloxy or aralkyloxy radical,

- free or protected formyl, free, esterified or salified carboxyl, thiocyanate, acyl or carbamoyl,
- $(\text{CH}_2)_n \text{R}'$ ,  $\text{R}'$  representing the remainder of an amino acid, and  $n$  representing an integer comprised between 0 and 6, or  $\text{X}$  represents an



radical

- $\text{R}_a$  and  $\text{R}_b$ , identical or different from each other, representing a hydrogen atom or a hydrocarbonated radical containing up to 18 carbon atoms, optionally containing one or more heteroatoms, optionally substituted by one or more functional groups, or by a heterocyclic radical containing at least one nitrogen atom and optionally another heteroatom chosen from oxygen, sulphur and nitrogen, mono or bicyclic, saturated or unsaturated, aromatic or non-aromatic containing up to 12 links, optionally substituted on the nitrogen atom by an alkyl radical containing up to 4 carbon atoms,
- $\text{R}_a$  and  $\text{R}_b$  optionally being able to form with the nitrogen atom to which they are linked a heterocycle radical, containing at least one nitrogen atom and optionally another heteroatom chosen from oxygen, sulphur and nitrogen, mono or bicyclic, saturated or unsaturated, aromatic or non-aromatic containing up to 12 links,
- $\text{R}_a$  and  $\text{R}_b$  being able to form with radical A a 9-N 11-O ring,

and  $\text{X}'$  represents a hydrogen atom,

$\text{Y}$  and  $\text{Y}'$ , identical or different from  $\text{X}$  and  $\text{X}'$ , have the meaning of  $\text{X}$  and  $\text{X}'$

$\text{B}$  represents a hydrogen atom or an  $\text{OR}'_4$  radical,  $\text{R}'_4$  representing a hydrogen atom, or forms with A a carbonate or carbamate radical,

$\text{A}$  forms with the carbon which carries it and the carbon in position 10, a bond double,

or  $\text{A}$  represents an  $\text{OR}'_4$  radical,  $\text{R}'_4$  representing a hydrogen atom, or forms with B a carbonate radical,

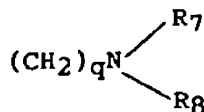
or  $\text{A}$  represents an



radical,

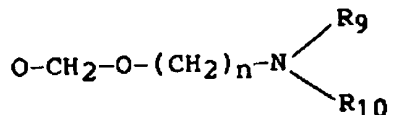


representing a C=O group forming with B a carbamate group,  $\text{R}'_6$  representing a hydrogen atom or an alkyl, aralkyl or alkyloxy radical having up to 12 carbon atoms or a group:



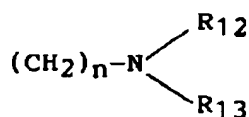
$\text{R}_7$  and  $\text{R}_8$ , identical or different, representing a hydrogen atom or an alkyl or aralkyl radical, containing up to 18 carbon atoms, or forming with the nitrogen atom a heterocycle as defined previously,  $q$  representing an integer comprised between 1 and 6,

or  $\text{A}$  represents an

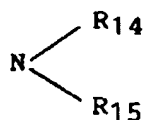


$\text{R}_9$  and  $\text{R}_{10}$  representing a hydrogen atom or an alkyl radical containing up to 8 carbon atoms, or forming with the nitrogen atom a heterocycle as defined previously,  $n$  representing an integer comprised between 1 and 6,  $\text{R}_2$  represents an alkyl radical containing up to 8 carbon atoms, or a  $\text{CONH}_2$  or  $\text{CONHCOR}_{11}$  or  $\text{CONHSO}_2\text{R}_{11}$  in which  $\text{R}_{11}$  represents a hydrocarbonated radical containing up to 18 carbon atoms comprising optionally one or more heteroatoms,

$\text{R}_3$  in alpha or beta position represents a hydrogen atom or an alkyl radical, containing up to 8 carbon atoms or a



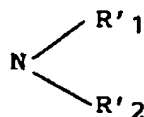
radical in which  $\text{R}_{12}$  and  $\text{R}_{13}$  represent a hydrogen atom, an alkyl radical containing up to 8 carbon atoms or form with the nitrogen atom a heterocycle as defined previously,  $n$  representing an integer comprised between 1 and 6 or an



radical,  $\text{R}_{14}$  and  $\text{R}_{15}$ , identical or different, representing a hydrogen atom or an alkyl radical containing up to 8 carbon atoms or a heteroatom or an alkyl or alkyloxy radical containing up to 8 carbon atoms,

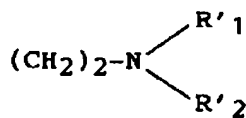
$\text{Z}$  represents a hydrogen atom or the remainder of a carboxylic acid containing up to 18 carbon atoms, the oximes that can be represented by  $\text{X}$  and  $\text{X}'$  or  $\text{Y}$  and  $\text{Y}'$  can be of syn or anti configuration, as well as the addition salts with acids of the compounds of formula (I).

2. The compounds of formula (I) as defined in claim 1 in which  $\text{X}$  and  $\text{X}'$  form with the carbon atom to which they are linked a  $\text{C}=\text{NOR}$  group,  $\text{R}$  keeping the same meaning as in claim 1.
3. The compounds of formula (I) as defined in claim 2 in which  $\text{R}$  represents an alkyl radical containing up to 6 carbon atoms substituted by an



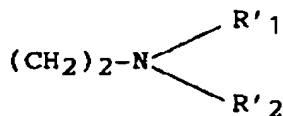
radical  $\text{R}'_1$  and  $\text{R}'_2$  keeping the same meaning as in claim 1.

4. The compounds of formula (I) as defined in claim 3 in which the  $\text{R}$  radical is an



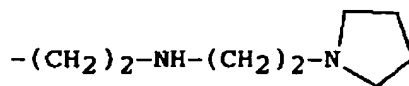
radical,  $\text{R}'_1$  and  $\text{R}'_2$  representing an alkyl radical containing up to 4 carbon atoms.

5. The compounds of formula (I) as defined in claim 4 in which  $\text{R}$  represents a  $(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$  radical.
6. The compounds of formula (I) as defined in claim 3 in which the  $\text{R}$  radical is a



radical,  $\text{R}'_1$  representing a hydrogen atom and  $\text{R}'_2$  representing an alkyl radical containing up to 4 carbon atoms substituted by a heterocycle radical containing at least one nitrogen atom.

7. The compounds of formula (I) as defined in claim 6 in which  $\text{R}$  represents a radical



8. The compounds of formula (I) as defined in claim 2 in which  $\text{R}$  represents an alkyl radical containing up to 6 carbon

atoms, substituted by an alkyloxy radical containing up to 6 carbon atoms optionally substituted by a methoxy radical.

9. The compounds of formula (I) as defined in claim 6 in which R represents a radical:

5



10. The compounds of formula (I) as defined in claim 2 in which R represents a heterocycle containing at least one nitrogen atom.

11. The compounds of formula (I) as defined in claim 10 in which R represents a 3-piperidinyl radical.

12. The compounds of formula (I) as defined in claim 1 in which X and X' form with the carbon atom to which they are linked a C=O group.

13. The compounds of formula (I) as defined in claim 1 in which X and X' and Y and Y' form a C=O group

14. The compounds of formula (I) as defined in any one of claims 2 to 11 in which Y and Y' form a C=NOR group, R keeping its previous meaning and notably a benzyl radical.

15. The compounds of formula (I) as defined in any one of claims 1 to 14 in which R<sub>2</sub> represents an alkyl radical containing 1 to 4 carbon atoms.

25

16. The compounds of formula (I) as defined in claim 15, in which R<sub>2</sub> represents a methyl radical.

17. The compounds of formula (I) as defined in any one of claims 1 to 16 in which R<sub>3</sub> represents a hydrogen atom (alpha or beta).

30

18. The compounds of formula (I) as defined in any one of claims 1 to 17 in which A represents an OH radical.

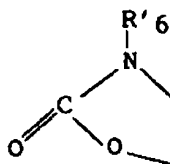
19. The compounds of formula (I) as defined in any one of claims 1 to 18 in which B represents an OH radical.

20. The compounds of formula (I) as defined in any one of claims 1 to 17, in which A and B form a cyclic 11,12-carbonate group.

35

21. The compounds of formula (I) as defined in any one of claims 1 to 17 in which A and B form a divalent radical

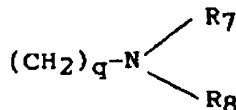
40



45

R'<sub>6</sub> representing a hydrogen atom or an alkyl, aralkyl or alkyloxy radical having up to 12 carbon atoms or a group:

50



55

R<sub>7</sub> and R<sub>8</sub>, identical or different, representing a hydrogen atom or an alkyl or aralkyl radical, containing up to 18 carbon atoms, or forming with the nitrogen atom a heterocycle as defined previously, and q represents an integer comprised between 1 and 6.

22. The compounds of formula (I) as defined in claim 21 in which R<sub>6</sub>' represents an aralkyl radical containing up to 12 carbon atoms.

23. The compounds of formula (I) as defined in claim 21 in which R<sub>6</sub>' represents a (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> radical.

24. The compounds of formula (I) as defined in any one of claims 1 to 23 in which Z represents a hydrogen atom.

25. The compound of formula (I) as defined in claim 1 the name of which follows:

- 9-[O-[2-(dimethylamino)-ethyl]-oxime] of 3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl 3-O-methyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-oxy]-6-O-methyl-3-oxo erythromycin.

26. The compound of formula (I) as defined in claim 1 the name of which follows:

- 11,12-dideoxy-3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl 3-O-methyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-oxy]-6-O-methyl-3-oxo-12,11-[oxycarbonyl-[(4-phenylbutyl)-imino]] erythromycin.

27. The compounds of formula (I) as defined in claim 1 the names of which follow:

- 9-[O-[(2-methoxy-ethoxy)-methyl]-oxime] of 3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl 3-O-methyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-oxy]-6-O-methyl 3-oxo erythromycin,
- 3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl 3-O-methyl alpha-L-ribohexopyranosyl)-oxy]-6-O-methyl 3-oxo erythromycin,
- cyclic 11,12-carbonate of 3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl 3-O-methyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-oxy]-6-O-methyl 3-oxo erythromycin.

28. The compounds of formula (I) as defined in claim 1, the names of which follow:

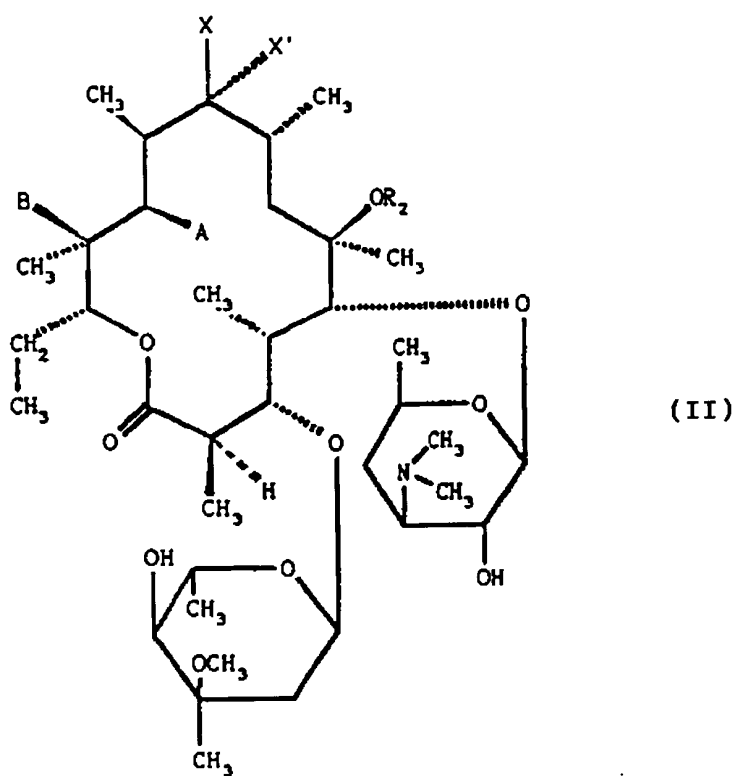
- (E) 9-O-[2-[(1-pyrrolidinyl-ethyl)-amino]-ethyl]-oxime of 3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl 3-O-methyl alpha-L-ribohexopyranosyl)-oxy]-6-O-methyl 3-oxo erythromycin,
- (E) 9-O-(3-piperidinyl)-oxime of 3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl 3-O-methyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-oxy]-6-O-methyl-3-oxo erythromycin,
- (E) 9-O-12-(dimethylamino)-ethyl]-oxime of 3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl 3-O-methyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-oxy]-11-deoxy-10,11-didehydro-6-O-methyl 3-oxo erythromycin.

29. As medicaments, the compounds of formula (I) as defined in any one of claims 1 to 25 as well as their addition salts with pharmaceutically acceptable acids.

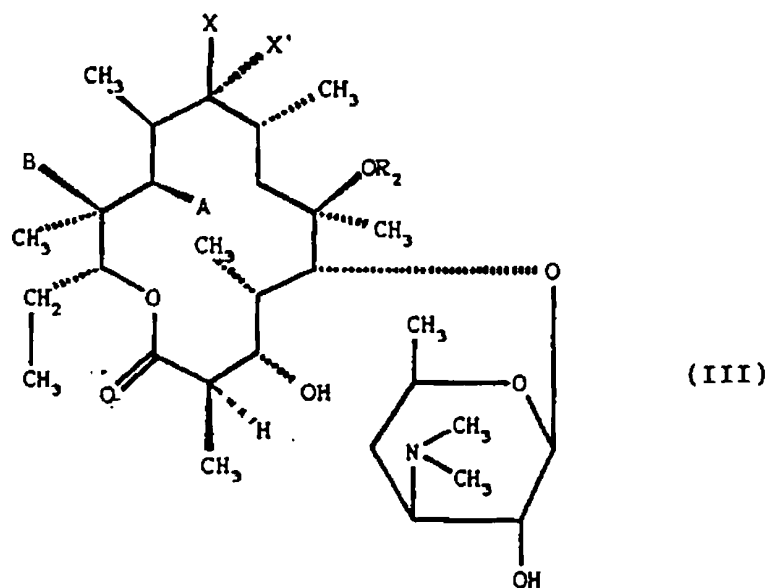
30. As medicaments, the compounds of formula (I) as defined in any one of claims 25 to 28, as well as their addition salts with pharmaceutically acceptable acids.

31. The pharmaceutical compositions containing as active ingredient at least one medicament defined in claim 29 or 30.

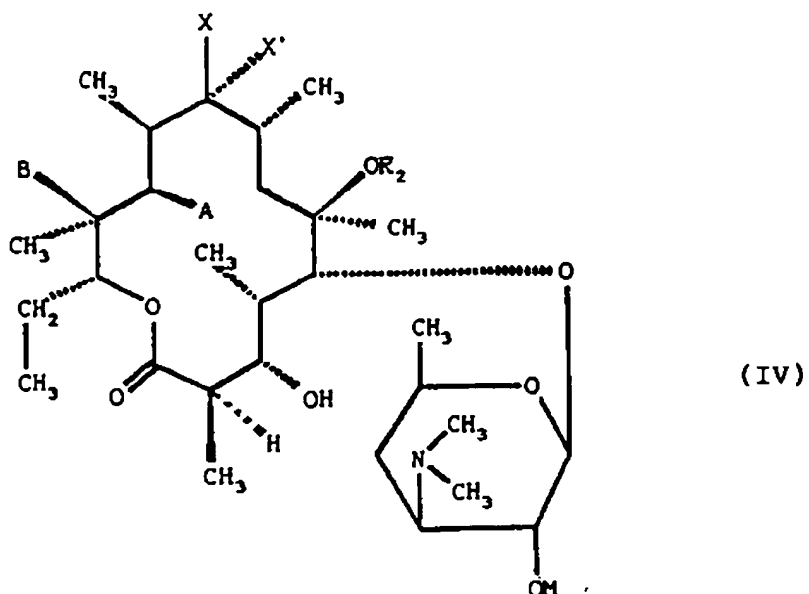
32. Preparation process for compounds of formula (I) as defined in one any of claims 1 to 28, characterized in that a compound of formula (II):



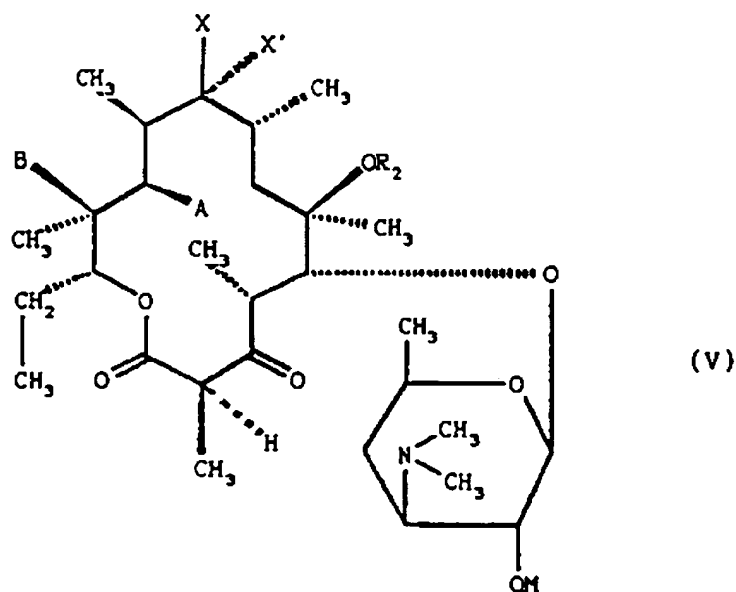
30 in which X, X', R<sub>2</sub>, B and A keep their previous meaning, is subjected to the action of an acid in an aqueous medium in order to obtain the compound of formula (III):



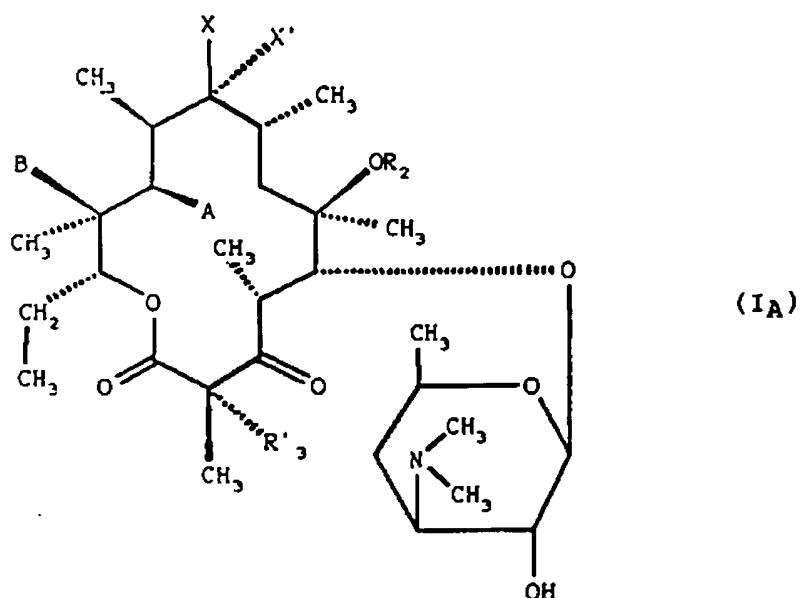
55 which is subjected to the action of a blocking agent of the hydroxyl function in position 2', in order to obtain a compound of formula (IV):



in which OM represents a blocked hydroxyl group, and the other substituents keep their previous meaning, which is subjected to the action of an oxidizing agent of the hydroxyl function in position 3, in order to obtain the compound of formula (V):



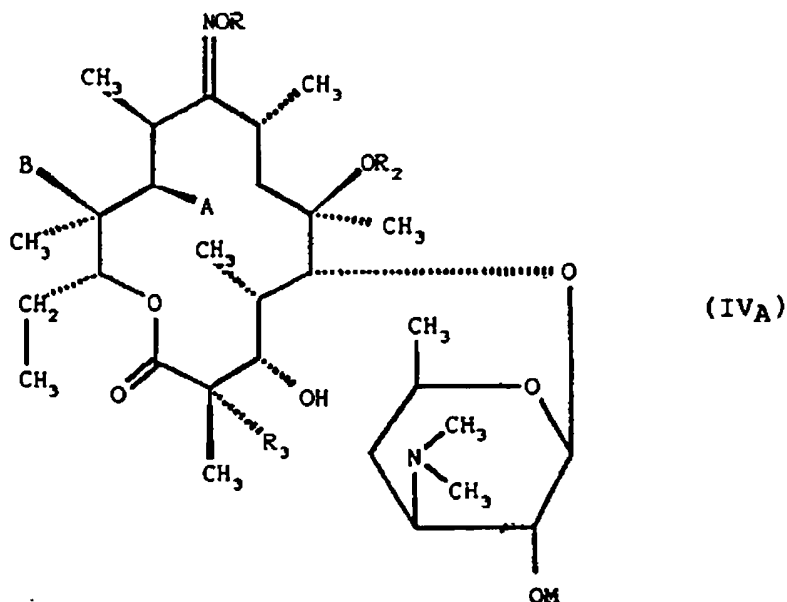
which is subjected, if desired, to the action of a reagent capable of introducing the  $R'_3$  radical,  $R'_3$  having the same value as  $R_3$  with the exception of hydrogen, then either if appropriate to the action of a releasing agent of the hydroxyl function in position 2' in order to obtain the compound of formula (I<sub>A</sub>):



that is a compound of formula (I) in which Y and Y' form with the carbon atom to which they are linked a ketone function, then if desired, this compound of formula (I<sub>A</sub>) is subjected to the action of an oximation agent of the ketone or beta-keto ester in order to obtain the desired compound of formula (I), then if desired the compound obtained is subjected to the action of an esterification agent of the hydroxyl in position 2', or first to the action of an oximation agent of the ketone or beta-keto ester function, and then if appropriate to the action of a releasing agent of the hydroxyl function in position 2' in order to obtain the desired compound of formula (I) then if desired the compound of formula (I) thus obtained is subjected to the action of an acid in order to form the salt.

33. As new industrial products, the compounds of formulae (II), (III), (IV) and (V) defined in claim 32.

34. Variant of the process of claim 32 for preparing the products of formula (I) in which X and X' form a C=NOR group, characterized in that the product of formula (IV<sub>A</sub>) used in which X and X' represent the C=N-OR group is prepared from the corresponding ketone of formula (II) by the action of NH<sub>2</sub>OR in an acid medium, in order to obtain according to the pH of the reaction the corresponding product of formula (IV<sub>A</sub>) saturated or unsaturated in position 10(11):



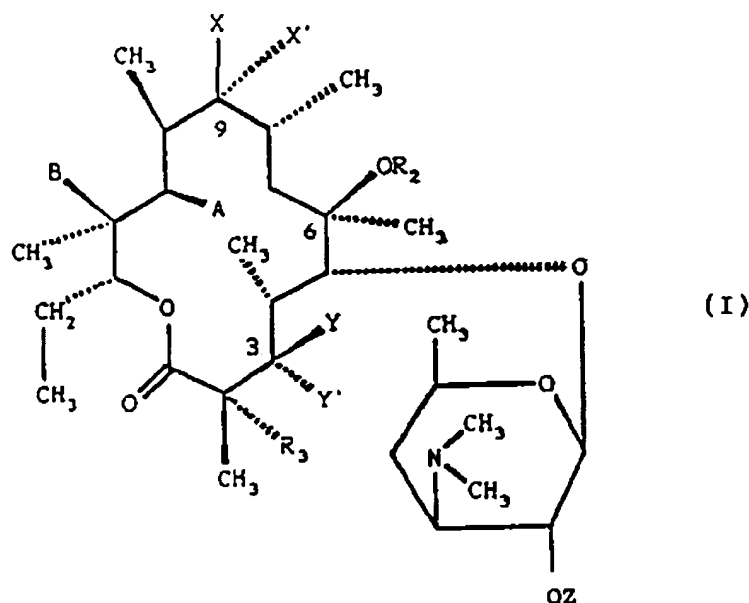


A representing an OH radical if there is no unsaturation in position 10(11) or representing a hydrogen atom if there is an unsaturation in position 10(11), R, R<sub>2</sub> and Z keeping the same meaning as previously.

35. Variant of the process according to claim 32, for preparing the compounds of formula (I) in which X and X' form a C=NOR group, R being defined as previously, characterized in that a compound of formula (I<sub>A</sub>) in which X and X' form a keto group is subjected to the action of the compound of formula NH<sub>2</sub>OR in order to obtain the corresponding compound of formula (I), in which X and X' form a C=NOR group and Z represents a hydrogen atom then, if appropriate, the compound is esterified or salfied.
36. Process according to claim 32, characterized in that the product of formula (II) used at the start does not carry an unsaturation in position 10(11).

#### Claims for the following Contracting State : ES

1. Process for preparing the compounds of formula (I):

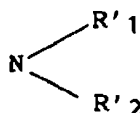


in which,

either X and X' form with the carbon atom to which they are linked a C=O or C=NOR group, in which R represents:

- a hydrogen atom,
- a heterocyclic radical containing at least one nitrogen atom and optionally another heteroatom, mono or bicyclic, saturated or unsaturated, aromatic or non-aromatic containing up to 12 links, optionally substituted on the nitrogen atom by an alkyl radical containing up to 4 carbon atoms,
- a linear, branched or cyclic alkyl, alkenyl or alkynyl radical containing up to 18 carbon atoms optionally substituted by one or more groups:
  - hydroxyl,
  - halogen,
  - cyano,
  - nitro,
  - amidinyl,
  - guanidinyl,
  - heterocyclic, as defined previously,
  - alkyloxy, alkenyloxy or alkynyloxy having at most 6 carbon atoms,
  - alkylthio, alkenylthio or alkynylthio having at most 6 carbon atoms, the sulphur atom being optionally oxidized into sulfoxide or sulphone,

- aryl, aralkyl,
- aryloxy, aralkyloxy,
- arylthio, aralkylthio, the sulphur atom being optionally oxidized into sulfoxide or sulphone, (each of these alkyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, alkylthio, alkenylthio or alkynylthio, aryl, aralkyl, aryloxy, aralkyloxy, arylthio or aralkylthio radicals being optionally substituted by one or more of the following groups: hydroxy, alkyloxy, alkylthio having 1 to 6 carbon atoms, alkenylthio, alkynylthio having up to 6 carbon atoms, amino, monoalkylamino having up to 6 carbon atoms, dialkylamino having up to 12 carbon atoms, an amidinyl, guanidinyl radical, a heterocyclic radical as defined previously, aryl, aryloxy, arylthio, aralkyl, aralkyloxy and aralkylthio radicals also being optionally substituted by the following radicals: methyl, ethyl, propyl, carbamoyl, aminomethyl, dimethylaminomethyl, aminoethyl, dimethylaminoethyl, carboxyl, methyloxycarbonyl, ethyloxycarbonyl)

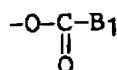


in which:

either  $\text{R}'_1$  and  $\text{R}'_2$ , identical or different, represent a hydrogen atom, a linear, branched or cyclic alkyl, alkenyl or alkynyl radical, containing up to 18 carbon atoms, an aryl or aralkyl radical, each of these  $\text{R}'_1$  and  $\text{R}'_2$  radicals being optionally substituted by one or more of the following radicals: hydroxy, alkyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, alkylthio, alkenylthio or alkynylthio containing up to 8 carbon atoms, amino, monoalkylamino containing up to 4 carbon atoms, dialkylamino containing up to 8 carbon atoms, cyano, free, esterified or salfied carboxyl, acyl or carbamoyl, containing up to 8 carbon atoms, by an  $\text{Si}(\text{alk})_3$  or  $\text{Si}(\text{Oalk})_3$  radical in which alk represents an alkyl radical containing up to 4 carbon atoms, by a heterocyclic radical as defined previously,

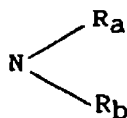
or  $\text{R}'_1$  and  $\text{R}'_2$  form with the nitrogen atom to which they are linked a mono or bicyclic heterocycle radical optionally containing another heteroatom, saturated or unsaturated, aromatic or non-aromatic, containing up to 12 links;

- a quaternary ammonium group,
- 1,2-epoxyethyl or 2,2-dimethyl-1,2-epoxyethyl or a radical resulting from the opening of this group by a nucleophile reagent,



in which  $\text{B}_1$  represents either an alkyl or alkyloxy radical having at most 6 carbon atoms, or an aryl, aralkyl, aryloxy or aralkyloxy radical,

- free or protected formyl, free, esterified or salfied carboxyl, thiocyanate, acyl or carbamoyl,
- $(\text{CH}_2)_n\text{R}'$ ,  $\text{R}'$  representing the remainder of an amino acid, and  $n$  representing an integer comprised between 0 and 6, or  $\text{X}$  represents an



radical

- $\text{R}_a$  and  $\text{R}_b$ , identical or different from each other, representing a hydrogen atom or a hydrocarbonated radical containing up to 18 carbon atoms, optionally containing one or more heteroatoms, optionally substituted by one or more functional groups, or by a heterocyclic radical containing at least one nitrogen atom and optionally another heteroatom chosen from oxygen, sulphur and nitrogen, mono or bicyclic, saturated or unsaturated, aromatic or non-aromatic containing up to 12 links, optionally substituted on the nitrogen atom by an alkyl radical containing up to 4 carbon atoms,
- $\text{R}_a$  and  $\text{R}_b$  optionally being able to form with the nitrogen atom to which they are linked a heterocycle radical,

containing at least one nitrogen atom and optionally another heteroatom chosen from oxygen, sulphur and nitrogen, mono or bicyclic, saturated or unsaturated, aromatic or non-aromatic, containing up to 12 links,  $R_a$  and  $R_b$  being able to form with radical A a 9-N 11-O ring,

and  $X'$  represents a hydrogen atom,

$Y$  and  $Y'$ , identical or different from  $X$  and  $X'$ , have the meaning of  $X$  and  $X'$

$B$  represents a hydrogen atom or an  $OR_4$  radical,  $R_4$  representing a hydrogen atom, or forms with A a carbonate or carbamate radical,

$A$  forms with the carbon which carries it and the carbon in position 10, a bond double,

or  $A$  represents an  $OR'_4$  radical,  $R'_4$  representing a hydrogen atom, or forms with B a carbonate radical,

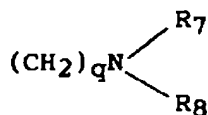
or  $A$  represents an



radical,

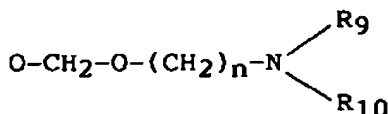


representing a C=O group forming with B a carbamate group,  $R'_6$  representing a hydrogen atom or an alkyl, aralkyl or alkyloxy radical having up to 12 carbon atoms or a group:



$R_7$  and  $R_8$ , identical or different, representing a hydrogen atom or an alkyl or aralkyl radical, containing up to 18 carbon atoms, or forming with the nitrogen atom a heterocycle as defined previously,  $q$  representing an integer comprised between 1 and 6,

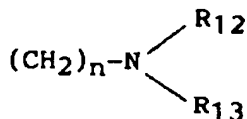
or  $A$  represents an



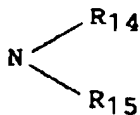
$R_9$  and  $R_{10}$  representing a hydrogen atom or an alkyl radical containing up to 8 carbon atoms, or forming with the nitrogen atom a heterocycle as defined previously,  $n$  representing an integer comprised between 1 and 6,

$R_2$  represents an alkyl radical containing up to 8 carbon atoms, or a  $CONH_2$  or  $CONHCOR_{11}$  or  $CONHSO_2R_{11}$  in which  $R_{11}$  represents a hydrocarbonated radical containing up to 18 carbon atoms comprising optionally one or more heteroatoms,

$R_3$  in alpha or beta position represents a hydrogen atom or an alkyl radical, containing up to 8 carbon atoms or a

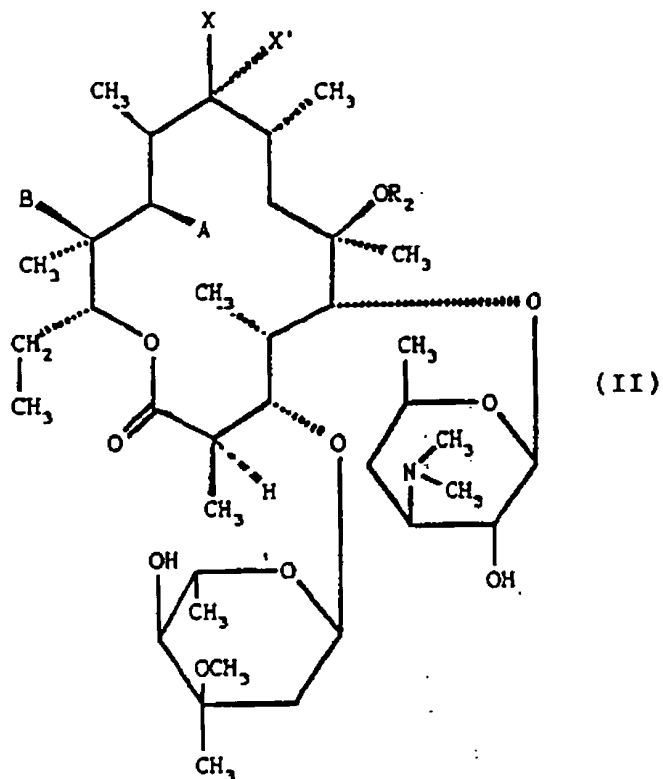


radical in which  $R_{12}$  and  $R_{13}$  represent a hydrogen atom, an alkyl radical containing up to 8 carbon atoms or form with the nitrogen atom a heterocycle as defined previously,  $n$  representing an integer comprised between 1 and 6 or an

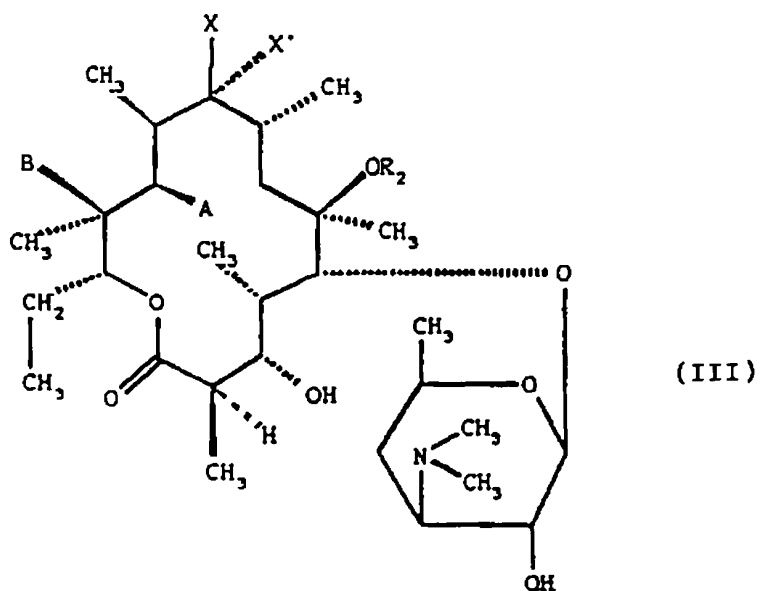


radical,  $R_{14}$  and  $R_{15}$ , identical or different, representing a hydrogen atom or an alkyl radical containing up to 8 carbon atoms or a heteroatom or an alkyl or alkyloxy radical containing up to 8 carbon atoms,

Z represents a hydrogen atom or the remainder of a carboxylic acid containing up to 18 carbon atoms, the oximes that can be represented by X and X' or Y and Y' can be of *syn* or *anti* configuration, as well as the addition salts with acids of the compounds of formula (I), characterized in that a compound of formula (II):

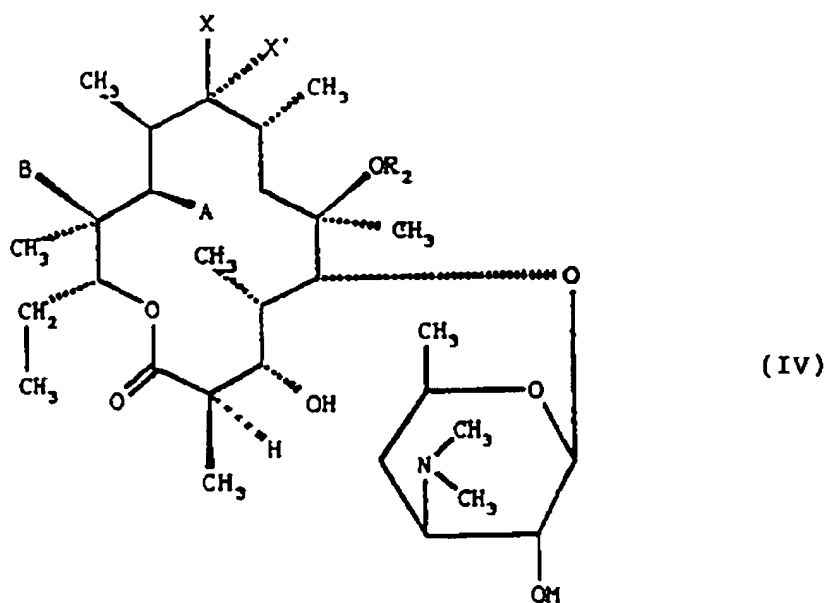


in which X, X', R<sub>2</sub>, B and A keep their previous meaning, is subjected to the action of an acid in an aqueous medium in order to obtain the compound of formula (III):

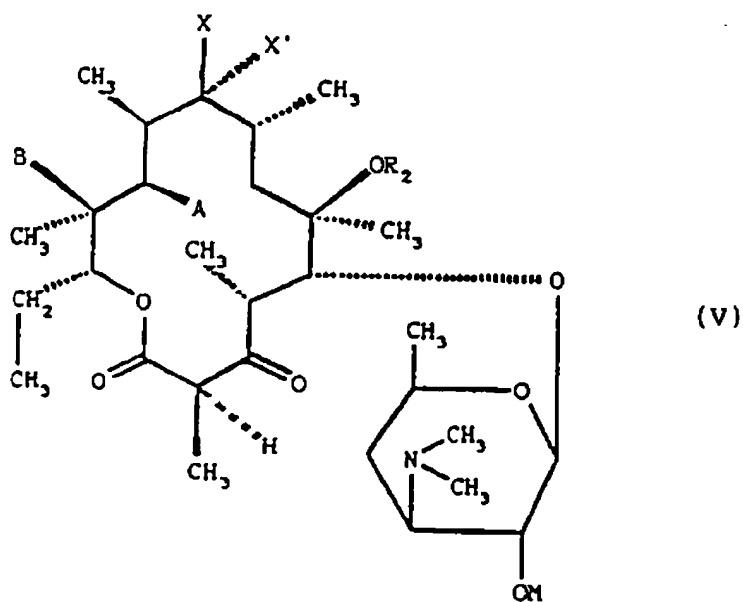


which is subjected to the action of a blocking agent of the hydroxyl function in position 2', in order to obtain a

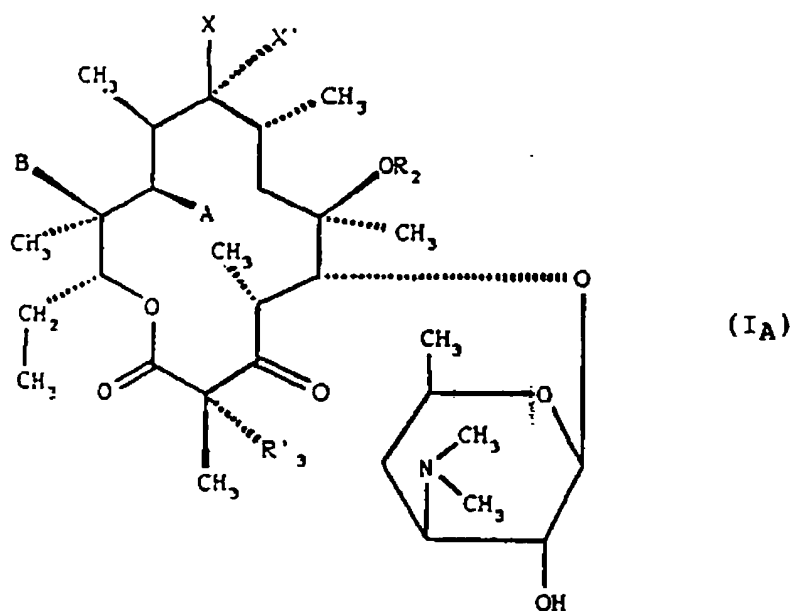
compound of formula (IV):



25 in which OM represents a blocked hydroxyl group, and the other substituents keep their previous meaning, which is subjected to the action of an oxidizing agent of the hydroxyl function in position 3, in order to obtain the compound of formula (V):

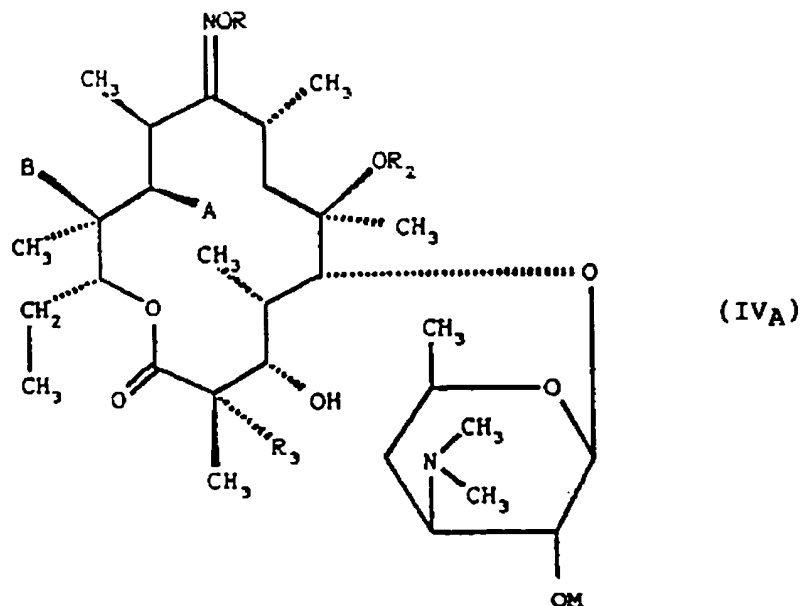


50 which is subjected, if desired, to the action of a reagent capable of introducing the  $R'_3$  radical,  $R'_3$  having the same value as  $R_3$  with the exception of hydrogen, then either if appropriate to the action of a releasing agent of the hydroxyl function in position 2' in order to obtain the compound of formula (I<sub>A</sub>):



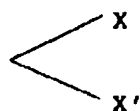
that is a compound of formula (I) in which Y and Y' form with the carbon atom to which they are linked a ketone function, then if desired, this compound of formula (IA) is subjected to the action of an oximation agent of the ketone or beta-keto ester in order to obtain the desired compound of formula (I), then if desired the compound obtained is subjected to the action of an esterification agent of the hydroxyl in position 2', or first to the action of an oximation agent of the ketone or beta-keto ester function, and then if appropriate to the action of a releasing agent of the hydroxyl function in position 2' in order to obtain the desired compound of formula (I) then if desired the compound of formula (I) thus obtained is subjected to the action of an acid in order to form the salt.

2. Process according to claim 1 for preparing the products of formula (I) in which X and X' together form a C=NOR group, characterized in that the product of formula (IV<sub>A</sub>) used in which X and X' represent the C=N-OR group is prepared from the corresponding ketone of formula (II) by the action of NH<sub>2</sub>OR in an acid medium, in order to obtain according to the pH of the reaction the corresponding product of formula (IV<sub>A</sub>) saturated or unsaturated in position 10(11):

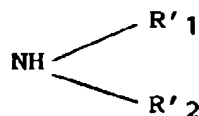


A representing an OH radical if there is no unsaturation in position 10(11) or representing a hydrogen atom if there is an unsaturation in position 10(11), R, R<sub>2</sub> and Z keeping the same meaning as in claim 1.

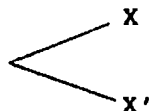
3. Process according to claim 1, for preparing the compounds of formula (I) in which X and X' form a C=NOR group, R being defined as previously, characterized in that a compound of formula (I<sub>A</sub>) in which X and X' together form a keto group is subjected to the action of the compound of formula NH<sub>2</sub>OR in order to obtain the corresponding compound of formula (I), in which X and X' form a C=NOR group and Z represents a hydrogen atom then, if appropriate, the compound is esterified or salfified.
4. Process according to claim 1, characterized in that the product of formula (II) used at the start does not carry an unsaturation in position 10(11).
5. Process according to any one of claims 1 to 4, characterized in that the oximation of the ketone function can be carried out in a single stage by means of an R<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> hydroxylamine carrying the desired R substituent or by means of an H<sub>2</sub>N-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Hal hydroxylamine in order to obtain a compound of formula (I) in which



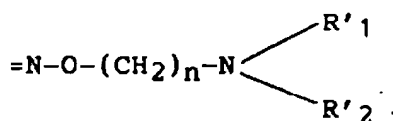
represents the =N-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Hal group, which is subjected if desired to the action of an amine of formula



in which R'<sub>1</sub> and R'<sub>2</sub> have the meaning already indicated, in order to obtain a compound of formula (I) in which

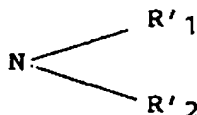


represents the



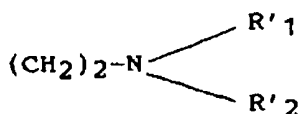
group which if appropriate is converted, by means for example of an alkylation, acylation, reduction agent in order to obtain the desired compound of formula (I).

6. Process according to any one of claims 1 to 5, characterized in that to prepare the products of formula (I) in which X and X' together represent a C=NOR group, an NH<sub>2</sub>OR oximation agent is used in which R has the meaning indicated in claim 1.
7. Process according to any one of claims 1 to 6, characterized in that an NH<sub>2</sub>OR oximation agent is used in which R represents an alkyl radical containing up to 6 carbon atoms substituted by an



radical, R'<sub>1</sub> and R'<sub>2</sub> keeping the same meaning as in claim 1.

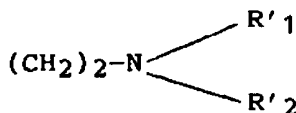
8. Process according to any one of claims 1 to 6, characterized in that an NH<sub>2</sub>OR oximation agent is used in which the R radical is a



radical,  $\text{R}'_1$  and  $\text{R}'_2$  representing an alkyl radical containing up to 4 carbon atoms.

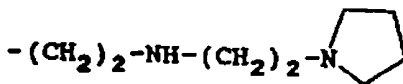
9. Process according to claim 8 characterized in that an  $\text{NH}_2\text{OR}$  oximation agent is used in which R represents a  $(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$  radical.

10. Process according to any one of claims 1 to 6, characterized in that an  $\text{NH}_2\text{OR}$  oximation agent is used in which the R radical is a



radical,  $\text{R}'_1$  representing a hydrogen atom and  $\text{R}'_2$  representing an alkyl radical containing up to 4 carbon atoms substituted by a heterocycle radical containing at least one nitrogen atom.

11. Process according to claim 10, characterized in that an  $\text{NH}_2\text{OR}$  oximation agent is used in which R represents a



radical.

12. Process according to any one of claims 1 to 6, characterized in that an  $\text{NH}_2\text{OR}$  oximation agent is used in which R represents an alkyl radical containing up to 6 carbon atoms, substituted by an alkyloxy radical containing up to 6 carbon atoms optionally substituted by a methoxy radical.

13. Process according to claim 12, characterized in that an  $\text{NH}_2\text{OR}$  oximation agent is used in which R represents a radical:



14. Process according to any one of claims 1 to 6, characterized in that an  $\text{NH}_2\text{OR}$  oximation agent is used in which R represents a heterocycle containing at least one nitrogen atom.

15. Process according to claim 14, characterized in that an  $\text{NH}_2\text{OR}$  oximation agent is used in which R represents a 3-piperidiny radical.

16. Process according to claim 1, characterized in that to prepare a product of formula (I<sub>A</sub>) in which X and X' together represent a ketone function, a product of formula (II) is used at the start in which X and X' have the meaning indicated previously.

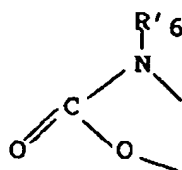
17. Process according to any one of claims 2 to 14, characterized in that to prepare a product of formula (I) in which Y and Y' together form a  $\text{C}=\text{NOR}$  group, an  $\text{NH}_2\text{OR}$  oximation agent is used in which R has the meaning indicated in claim 1.

18. Process according to claim 17, characterized in that an  $\text{NH}_2\text{OR}$  oximation agent is used in which R represents a benzyl radical.

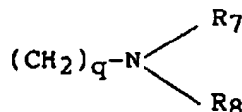
19. Process according to any one of claims 1 to 18, characterized in that a product of formula (II) is used at the start in which  $\text{R}_2$  represents an alkyl radical containing 1 to 4 carbon atoms.



20. Process according to claim 19, characterized in that a product of formula (II) is used at the start in which  $R_2$  represents a methyl radical.
21. Process according to any one of claims 1 to 20, characterized in that the product of formula (V) is subjected either if appropriate to the action of a releasing agent of the hydroxyl function in position 2' in order to obtain the compound of formula (I<sub>A</sub>) in which  $R'_3$  represents a hydrogen atom, which if desired is subjected to the action of an oximation agent of the ketone or beta-keto ester, then if desired to the action of an esterification agent of the hydroxyl in position 2', or firstly to the action of an oximation agent then if appropriate to the action of a releasing agent of the hydroxyl function in position 2' in order to obtain a compound of formula (I) in which  $R_3$  represents a hydrogen atom, then if desired, the compound of formula (I) thus obtained is subjected to the action of an acid in order to form the salt.
22. Process according to any one of claims 1 to 21 characterized in that a product of formula (II) is used at the start in which A represents an OH radical.
23. Process according to any one of claims 1 to 22, characterized in that a product of formula (II) is used at the start in which B represents an OH radical.
24. Process according to any one of claims 1 to 21, characterized in that a product of formula (II) is used at the start in which A and B together form a cyclic 11,12 carbonate group.
25. Process according to any one of claims 1 to 21, characterized in that a product of formula (I) is used at the start in which A and B together form a divalent radical

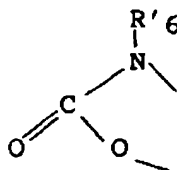


$R'_6$  representing a hydrogen atom or an alkyl, aralkyl or alkyloxy radical having up to 12 carbon atoms or a group:



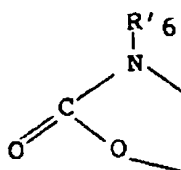
$R_7$  and  $R_8$ , identical or different, representing a hydrogen atom or an alkyl or aralkyl radical, containing up to 18 carbon atoms, or forming with the nitrogen atom a heterocycle as defined previously, and  $q$  represents an integer comprised between 1 and 6.

26. Process according to claim 25, characterized in that a product of formula (II) is used at the start in which A and B together form a divalent radical



in which  $R'_6$  represents an aralkyl radical containing up to 12 carbon atoms.

27. Process according to claim 26, characterized in that a product of formula (II) is used at the start in which A and B together form a divalent radical

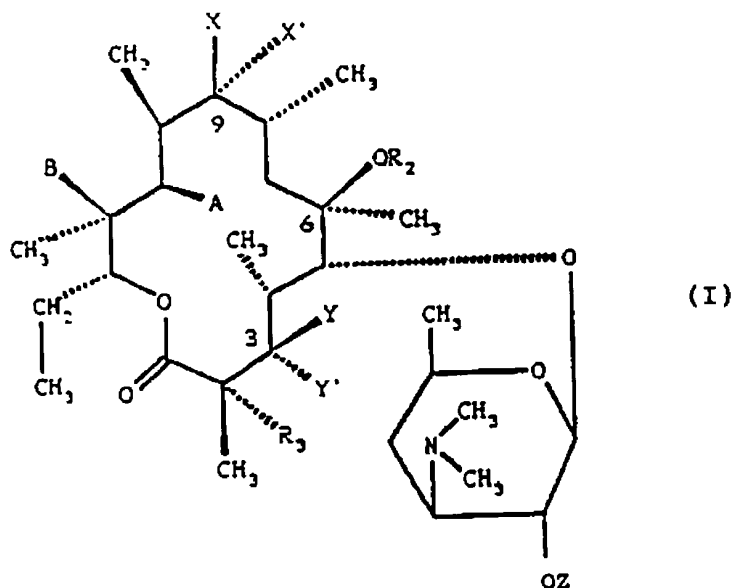


in which  $R'_6$  represents a  $(CH_2)_4C_6H_5$  radical.

28. Process according to any one of claims 1 to 27, characterized in that the compound of formula (V) or (I<sub>A</sub>) is subjected to the action of a releasing agent of the hydroxyl function in position 2' in order to obtain a product of formula (I) in which Z represents a hydrogen atom.

**Claims for the following Contracting State : GR**

1. Process for preparing the compounds of formula (I):



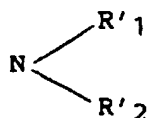
in which,

either X and X' form with the carbon atom to which they are linked a  $C=O$  or  $C=NOR$  group, in which R represents:

- a hydrogen atom,
- a heterocyclic radical containing at least one nitrogen atom and optionally another heteroatom, mono or bicyclic, saturated or unsaturated, aromatic or non-aromatic containing up to 12 links, optionally substituted on the nitrogen atom by an alkyl radical containing up to 4 carbon atoms,
- a linear, branched or cyclic alkyl, alkenyl or alkynyl radical containing up to 18 carbon atoms optionally substituted by one or more groups:

- hydroxyl,
- halogen,
- cyano,
- nitro,
- amidinyl,
- guanidinyl,
- heterocyclic, as defined previously,
- alkyloxy, alkenyloxy or alkynyloxy having at most 6 carbon atoms,

- alkylthio, alkenylthio or alkynylthio having at most 6 carbon atoms, the sulphur atom being optionally oxidized into sulfoxide or sulphone,
- aryl, aralkyl,
- aryloxy, aralkyloxy,
- arylthio, aralkylthio, the sulphur atom being optionally oxidized into sulfoxide or sulphone, (each of these alkyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, alkylthio, alkenylthio or alkynylthio, aryl, aralkyl, aryloxy, aralkyloxy, arylthio or aralkylthio radicals being optionally substituted by one or more of the following groups: hydroxy, alkyloxy, alkylthio having 1 to 6 carbon atoms, alkenylthio, alkynylthio having up to 6 carbon atoms, amino, monoalkylamino having up to 6 carbon atoms, dialkylamino having up to 12 carbon atoms, an amidinyl, guanidinyl radical, a heterocyclic radical as defined previously, aryl, aryloxy, arylthio, aralkyl, aralkyloxy and aralkylthio radicals also being optionally substituted by the following radicals: methyl, ethyl, propyl, carbamoyl, aminomethyl, dimethylaminomethyl, aminoethyl, dimethylaminoethyl, carboxyl, methyloxycarbonyl, ethyloxycarbonyl)

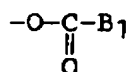


in which:

either  $\text{R}'_1$  and  $\text{R}'_2$ , identical or different, represent a hydrogen atom, a linear, branched or cyclic alkyl, alkenyl or alkynyl radical, containing up to 18 carbon atoms, an aryl or aralkyl radical, each of these  $\text{R}'_1$  and  $\text{R}'_2$  radicals being optionally substituted by one or more of the following radicals: hydroxy, alkyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, alkylthio, alkenylthio or alkynylthio containing up to 8 carbon atoms, amino, monoalkylamino containing up to 4 carbon atoms, dialkylamino containing up to 8 carbon atoms, cyano, free, esterified or salified carboxyl, acyl or carbamoyl, containing up to 8 carbon atoms, by an  $\text{Si}(\text{alk})_3$  or  $\text{Si}(\text{Oalk})_3$  radical in which alk represents an alkyl radical containing up to 4 carbon atoms, by a heterocyclic radical as defined previously,

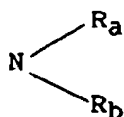
or  $\text{R}'_1$  and  $\text{R}'_2$  form with the nitrogen atom to which they are linked a mono or bicyclic heterocycle radical optionally containing another heteroatom, saturated or unsaturated, aromatic or non-aromatic, containing up to 12 links;

- a quaternary ammonium group,
- 1,2-epoxyethyl or 2,2-dimethyl-1,2-epoxyethyl or a radical resulting from the opening of this group by a nucleophile reagent,



in which  $\text{B}_1$  represents either an alkyl or alkyloxy radical having at most 6 carbon atoms, or an aryl, aralkyl, aryloxy or aralkyloxy radical,

- free or protected formyl, free, esterified or salified carboxyl, thiocyanate, acyl or carbamoyl,
- $(\text{CH}_2)_n\text{R}'$ ,  $\text{R}'$  representing the remainder of an amino acid, and  $n$  representing an integer comprised between 0 and 6, or  $\text{X}$  represents an



radical

- $\text{R}_a$  and  $\text{R}_b$ , identical or different from each other, representing a hydrogen atom or a hydrocarbonated radical containing up to 18 carbon atoms, optionally containing one or more heteroatoms, optionally substituted by one or more functional groups, or by a heterocyclic radical containing at least one nitrogen atom and optionally another heteroatom chosen from oxygen, sulphur and nitrogen, mono or bicyclic, saturated or unsaturated,

aromatic or non-aromatic containing up to 12 links, optionally substituted on the nitrogen atom by an alkyl radical containing up to 4 carbon atoms,

- $R_a$  and  $R_b$  optionally being able to form with the nitrogen atom to which they are linked a heterocycle radical, containing at least one nitrogen atom and optionally another heteroatom chosen from oxygen, sulphur and nitrogen, mono or bicyclic, saturated or unsaturated, aromatic or non-aromatic, containing up to 12 links,
- $R_a$  and  $R_b$  being able to form with radical A a 9-N 11-0 ring,

and X' represents a hydrogen atom,

Y and Y', identical or different from X and X', have the meaning of X and X'

B represents a hydrogen atom or an  $OR_4$  radical,  $R_4$  representing a hydrogen atom, or forms with A a carbonate or carbamate radical,

A forms with the carbon which carries it and the carbon in position 10, a bond double,

or A represents an  $OR'_4$  radical,  $R'_4$  representing a hydrogen atom, or forms with B a carbonate radical,

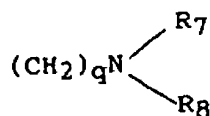
or A represents an



radical,

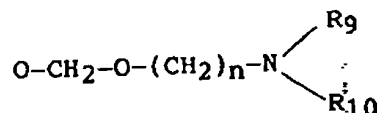


representing a C=O group forming with B a carbamate group,  $R'_6$  representing a hydrogen atom or an alkyl, aralkyl or alkyloxy radical having up to 12 carbon atoms or a group:



$R_7$  and  $R_8$ , identical or different, representing a hydrogen atom or an alkyl or aralkyl radical, containing up to 18 carbon atoms, or forming with the nitrogen atom a heterocycle as defined previously, q representing an integer comprised between 1 and 6,

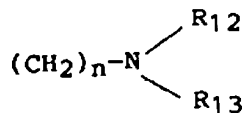
or A represents an



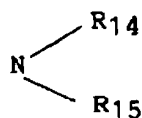
$R_9$  and  $R_{10}$  representing a hydrogen atom or an alkyl radical containing up to 8 carbon atoms, or forming with the nitrogen atom a heterocycle as defined previously, n representing an integer comprised between 1 and 6,

R<sub>2</sub> represents an alkyl radical containing up to 8 carbon atoms, or a  $CONH_2$  or  $CONHCOR_{11}$  or  $CONHSO_2R_{11}$  in which  $R_{11}$  represents a hydrocarbonated radical containing up to 18 carbon atoms comprising optionally one or more heteroatoms,

R<sub>3</sub> in alpha or beta position represents a hydrogen atom or an alkyl radical, containing up to 8 carbon atoms or a

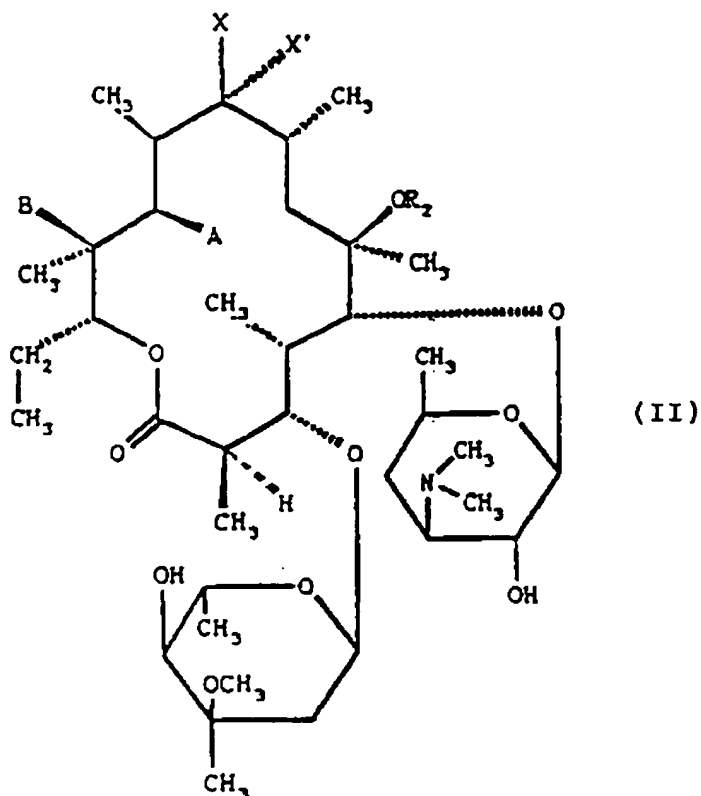


radical in which  $R_{12}$  and  $R_{13}$  represent a hydrogen atom, an alkyl radical containing up to 8 carbon atoms or form with the nitrogen atom a heterocycle as defined previously, n representing an integer comprised between 1 and 6 or an

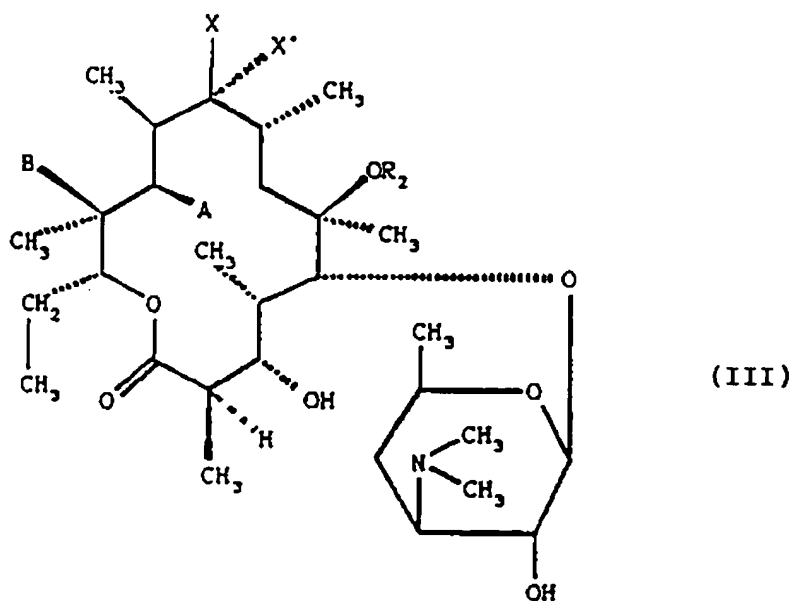


radical,  $R_{14}$  and  $R_{15}$ , identical or different, representing a hydrogen atom or an alkyl radical containing up to 8 carbon atoms or a heteroatom or an alkyl or alkyloxy radical containing up to 8 carbon atoms,

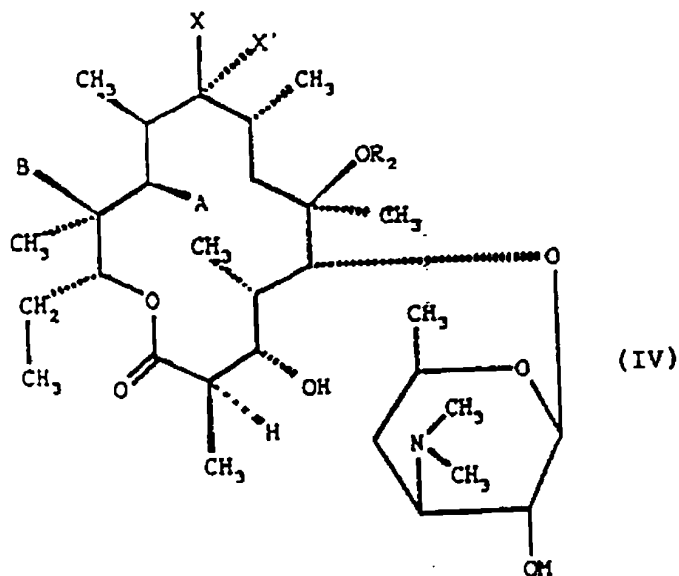
$Z$  represents a hydrogen atom or the remainder of a carboxylic acid containing up to 18 carbon atoms, the oximes that can be represented by X and X' or Y and Y' can be of *syn* or *anti* configuration, as well as the addition salts with acids of the compounds of formula (I), characterized in that a compound of formula (II):



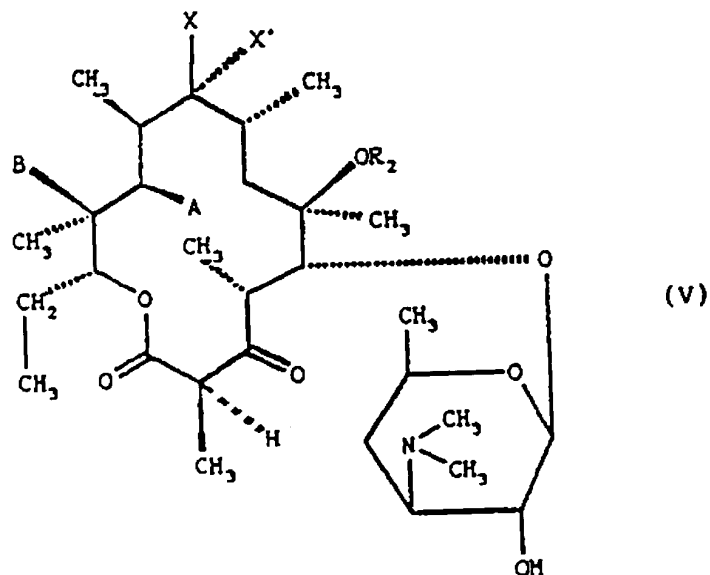
in which X, X',  $R_2$ , B and A keep their previous meaning, is subjected to the action of an acid in an aqueous medium in order to obtain the compound of formula (III):



which is subjected to the action of a blocking agent of the hydroxyl function in position 2', in order to obtain a compound of formula (IV):



in which OM represents a blocked hydroxyl group, and the other substituents keep their previous meaning, which is subjected to the action of an oxidizing agent of the hydroxyl function in position 3, in order to obtain the compound of formula (V):



which is subjected, if desired, to the action of a reagent capable of introducing the R'<sub>3</sub> radical, R'<sub>3</sub> having the same value as R<sub>3</sub> with the exception of hydrogen, then either if appropriate to the action of a releasing agent of the hydroxyl function in position 2' in order to obtain the compound of formula (IA):



30

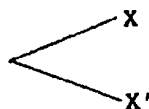
- 35



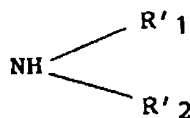
A representing an OH radical if there is no unsaturation in position 10(11) or representing a hydrogen atom if there

is an unsaturation in position 10(11), R, R<sub>2</sub> and Z keeping the same meaning as in claim 1.

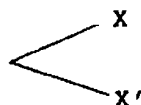
3. Process according to claim 1, for preparing the compounds of formula (I) in which X and X' form a C=NOR group, R being defined as previously, characterized in that a compound of formula (I<sub>A</sub>) in which X and X' together form a keto group is subjected to the action of the compound of formula NH<sub>2</sub>OR in order to obtain the corresponding compound of formula (I), in which X and X' form a C=NOR group and Z represents a hydrogen atom then, if appropriate, the compound is esterified or salified.
4. Process according to claim 1, characterized in that the product of formula (II) used at the start does not carry an unsaturation in position 10(11).
5. Process according to any one of claims 1 to 4, characterized in that the oximation of the ketone function can be carried out in a single stage by means of an R<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> hydroxylamine carrying the desired R substituent or by means of an H<sub>2</sub>N-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Hal hydroxylamine in order to obtain a compound of formula (I) in which



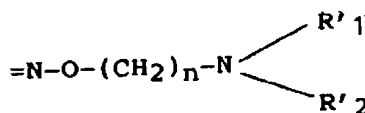
represents the =N-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Hal group, which is subjected if desired to the action of an amine of formula



in which R'<sub>1</sub> and R'<sub>2</sub> have the meaning already indicated, in order to obtain a compound of formula (I) in which

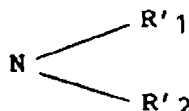


represents the



group which if appropriate is converted, by means for example of an alkylation, acylation, reduction agent in order to obtain the desired compound of formula (I).

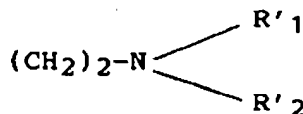
6. Process according to any one of claims 1 to 5, characterized in that to prepare the products of formula (I) in which X and X' together represent a C=NOR group, an NH<sub>2</sub>OR oximation agent is used in which R has the meaning indicated in claim 1.
7. Process according to any one of claims 1 to 6, characterized in that an NH<sub>2</sub>OR oximation agent is used in which R represents an alkyl radical containing up to 6 carbon atoms substituted by an



radical, R'<sub>1</sub> and R'<sub>2</sub> keeping the same meaning as in claim 1.

8. Process according to any one of claims 1 to 6, characterized in that an NH<sub>2</sub>OR oximation agent is used in which the R radical is a

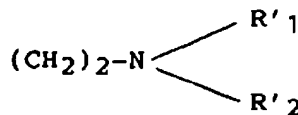




radical, R'<sub>1</sub> and R'<sub>2</sub> representing an alkyl radical containing up to 4 carbon atoms.

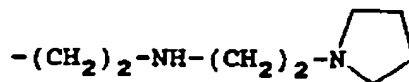
9. Process according to claim 8 characterized in that an NH<sub>2</sub>OR oximation agent is used in which R represents a (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> radical.

10. Process according to any one of claims 1 to 6, characterized in that an NH<sub>R</sub>OR oximation agent is used in which the R radical is a



radical, R'<sub>1</sub> representing a hydrogen atom and R'<sub>2</sub> representing an alkyl radical containing up to 4 carbon atoms substituted by a heterocycle radical containing at least one nitrogen atom.

11. Process according to claim 10, characterized in that an NH<sub>2</sub>OR oximation agent is used in which R represents a



radical.

12. Process according to any one of claims 1 to 6, characterized in that an NH<sub>2</sub>OR oximation agent is used in which R represents an alkyl radical containing up to 6 carbon atoms, substituted by an alkyloxy radical containing up to 6 carbon atoms optionally substituted by a methoxy radical.

13. Process according to claim 12, characterized in that an NH<sub>2</sub>OR oximation agent is used in which R represents a radical:



14. Process according to any one of claims 1 to 6, characterized in that an NH<sub>2</sub>OR oximation agent is used in which R represents a heterocycle containing at least one nitrogen atom.

15. Process according to claim 14, characterized in that an NH<sub>2</sub>OR oximation agent is used in which R represents a 3-piperidinyl radical.

16. Process according to claim 1, characterized in that to prepare a product of formula (I<sub>A</sub>) in which X and X' together represent a ketone function, a product of formula (II) is used at the start in which X and X' have the meaning indicated previously.

17. Process according to any one of claims 2 to 14, characterized in that to prepare a product of formula (I) in which Y and Y' together form a C=NOR group, an NH<sub>2</sub>OR oximation agent is used in which R has the meaning indicated in claim 1.

18. Process according to claim 17, characterized in that an NH<sub>2</sub>OR oximation agent is used in which R represents a benzyl radical.

19. Process according to any one of claims 1 to 18, characterized in that a product of formula (II) is used at the start in which R<sub>2</sub> represents an alkyl radical containing 1 to 4 carbon atoms.

20. Process according to claim 19, characterized in that a product of formula (II) is used at the start in which  $R_2$  represents a methyl radical.

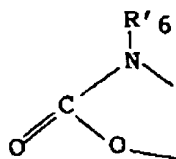
21. Process according to any one of claims 1 to 20, characterized in that the product of formula (V) is subjected either if appropriate to the action of a releasing agent of the hydroxyl function in position 2' in order to obtain the compound of formula (I<sub>A</sub>) in which  $R'_3$  represents a hydrogen atom, which if desired is subjected to the action of an oximation agent of the ketone or beta-keto ester, then if desired to the action of an esterification agent of the hydroxyl in position 2', or firstly to the action of an oximation agent then if appropriate to the action of a releasing agent of the hydroxyl function in position 2' in order to obtain a compound of formula (I) in which  $R_3$  represents a hydrogen atom, then if desired, the compound of formula (I) thus obtained is subjected to the action of an acid in order to form the salt.

22. Process according to any one of claims 1 to 21 characterized in that a product of formula (II) is used at the start in which A represents an OH radical.

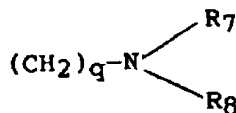
23. Process according to any one of claims 1 to 22, characterized in that a product of formula (II) is used at the start in which B represents an OH radical.

24. Process according to any one of claims 1 to 21, characterized in that a product of formula (II) is used at the start in which A and B together form a cyclic 11,12 carbonate group.

25. Process according to any one of claims 1 to 21, characterized in that a product of formula (I) is used at the start in which A and B together form a divalent radical

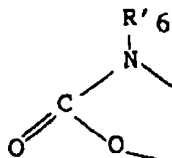


$R'_6$  representing a hydrogen atom or an alkyl, aralkyl or alkyloxy radical having up to 12 carbon atoms or a group:



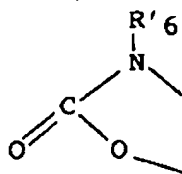
$R_7$  and  $R_8$ , identical or different, representing a hydrogen atom or an alkyl or aralkyl radical, containing up to 18 carbon atoms, or forming with the nitrogen atom a heterocycle as defined previously, and q represents an integer comprised between 1 and 6.

26. Process according to claim 25, characterized in that a product of formula (II) is used at the start in which A and B together form a divalent radical



in which  $R'_6$  represents an aralkyl radical containing up to 12 carbon atoms.

27. Process according to claim 26, characterized in that a product of formula (II) is used at the start in which A and B together form a divalent radical



in which  $R'_6$  represents a  $(CH_2)_4C_6H_5$  radical.

28. Process according to any one of claims 1 to 27, characterized in that the compound of formula (V) or (I<sub>A</sub>) is subjected to the action of a releasing agent of the hydroxyl function in position 2' in order to obtain a product of formula (I) in which Z represents a hydrogen atom.
29. Process according to claim 1, characterized in that the product of formula (II) and the reagents used are chosen in such a way as to prepare 9-[O-[2-(dimethylamino) ethyl] oxime] of 3-de[(2,6-dideoxy 3-C-methyl 3-O-methyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 6-O-methyl 3-oxo erythromycin.
30. Process according to claim 1, characterized in that the product of formula (II) and the reagents used are chosen in such a way as to prepare 11,12-dideoxy-3-de[(2,6-dideoxy 3-C-methyl 3-O-methyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy] 6-O-methyl 3-oxo 12,11-[oxycarbonyl[(4-phenylbutyl) imino]] erythromycin.
31. Process according to claim 1, characterized in that the product of formula (II) and the reagents used are chosen in such a way as to prepare any one of the compounds of formula (I) of which the names follow:
  - 9-[O-[(2-methoxy-ethoxy)-methyl]-oxime] of 3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl 3-O-methyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl)oxy]-6-O-methyl 3-oxo erythromycin,
  - 3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl 3-O-methyl alpha-L-ribohexopyranosyl)-oxy]-6-O-methyl 3-oxo erythromycin,
  - cyclic 11,12-carbonate of 3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl 3-O-methyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-oxy]-6-O-methyl 3-oxo erythromycin.
32. Process according to claim 1, characterized in that the product of formula (II) and the reagents used are chosen in such a way as to prepare any one of the compounds of formula (I) of which the names follow:
  - (E) 9-O-[2-[(1-pyrrolidinyl-ethyl)-amino]-ethyl]-oxime of 3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl 3-O-methyl alpha-L-ribohexopyranosyl)-oxy]-6-O-methyl 3-oxo erythromycin,
  - (E) 9-O-(3-piperidinyl)-oxime of 3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl 3-O-methyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-oxy]-6-O-methyl-3-oxo erythromycin,
  - (E) 9-O-[2-(dimethylamino)-ethyl]-oxime of 3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl 3-O-methyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-oxy]-11-deoxy-10,11-didehydro-6-O-methyl 3-oxo erythromycin.
33. Preparation process for pharmaceutical compositions, characterized in that at least one of the derivatives of formula (I) as defined in claim 1 or at least one of their addition salts with pharmaceutically acceptable acids is used as active ingredient in a form intended for this use.
34. Preparation process for pharmaceutical compositions, characterized in that at least one of the derivatives of formula (I) as defined in claims 2 to 28 or at least one of their addition salts with pharmaceutically acceptable acids is used as active ingredient in a form intended for this use.
35. Preparation process for pharmaceutical compositions, characterized in that at least one of the derivatives of formula (I) as defined in claims 29 to 32 or at least one of their addition salts with pharmaceutically acceptable acids is used as active ingredient in a form intended for this use.
36. As new industrial products, the compounds of formulae (IV) and (V) defined in claim 1.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**